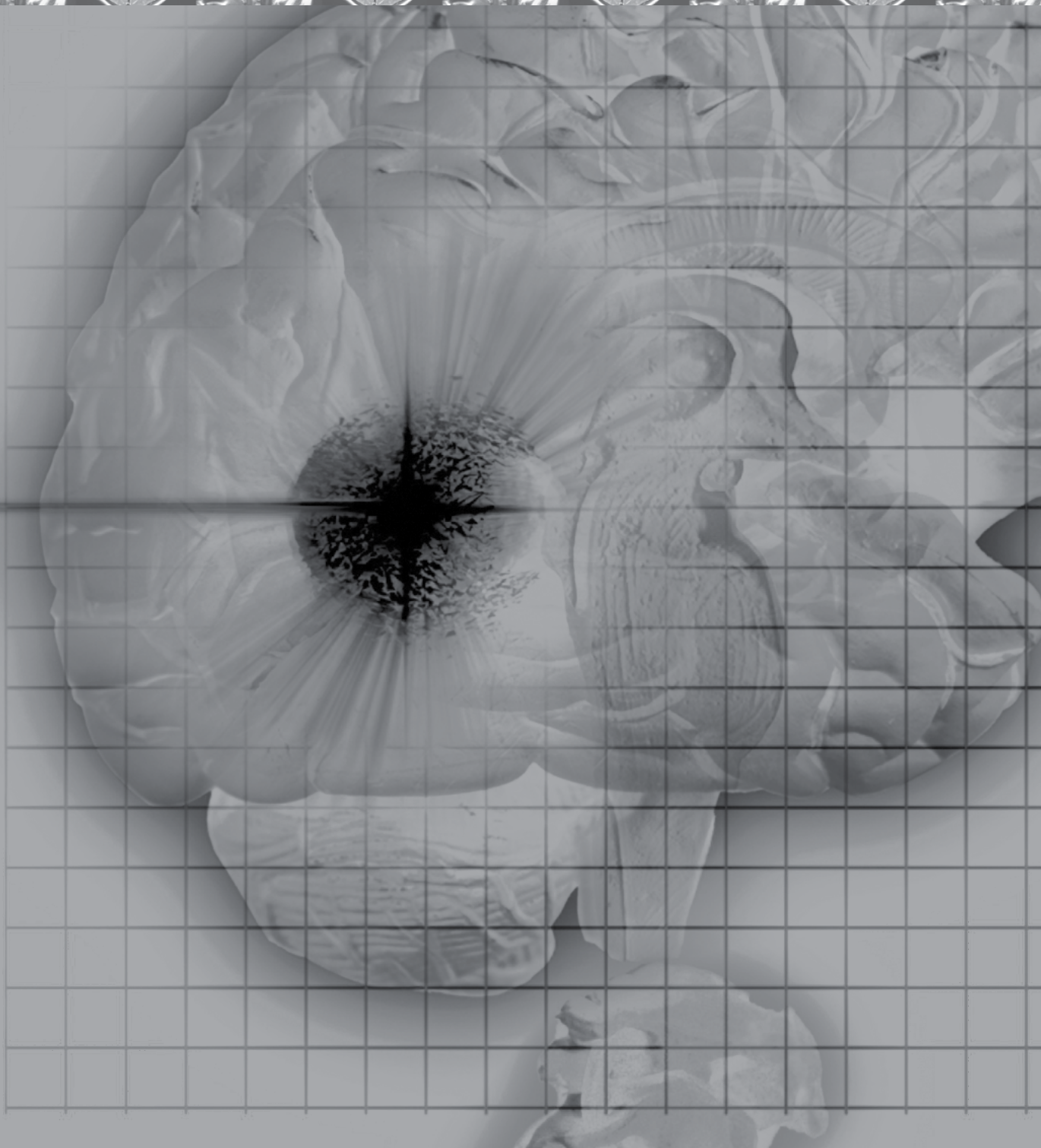
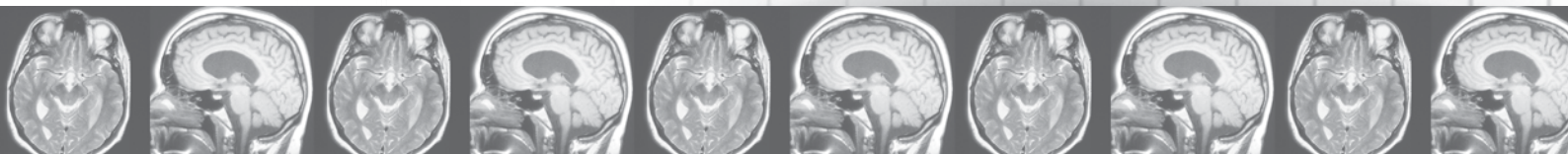


Behandelingsprincipes van een rationeel voorschrift van antipsychotica bij schizofrenie: een nieuw paradigma?

A. De Nayer, A. Masson, B. Delatte, V. Dubois, L. Mallet, M. Floris, B. Gillain, O. Pirson, J. Detraux



Inhoud

0.	Inleiding	4
1.	EBM-praktijken bij schizofrenie	4
1.1.	Medische behandeling	4
1.2.	Psychologische interventies	4
2.	Evolutie van de psychose: het concept 'kritieke periode' tijdens de psychose	5
3.	Uitdagingen bij de behandeling van schizofrenie	6
3.1.	Gebrek aan ziekte-inzicht	7
3.2.	Gebrekkige therapietrouw	7
3.3.	Middelenmisbruik	8
3.4.	Frequente discontinuïteit	9
4.	Hersenafwijkingen bij schizofrenie	9
5.	Bijzonderheid van de antipsychotische behandeling	10
5.1.	Rationeel voorschrift volgens de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen	10
5.2.	Onvoorspelbare respons op de antipsychotische behandeling	13
6.	Keuze van een antipsychoticum: oraal of met verlengde afgifte?	15
6.1.	Efficiëntie- en veiligheidsprofiel van de antipsychotica met verlengde afgifte	15
6.2.	Antipsychotica met verlengde afgifte: de voor- en nadelen	16
7.	Contextuele benaderingen	17
8.	Conclusie: een nieuw paradigma?	17

0. Inleiding

Schizofrenie is een ziekte die erg belastend is voor de patiënt en zijn omgeving. Vanwege de ernst en de gevolgen ervan, moeten we de behandeling toespitsen op een aantal aspecten: het verzachten van de symptomen, het nastreven van remissie¹, het verbeteren van de levenskwaliteit en de sociale integratie en vooral, het voorkomen van recidief (1).

Antipsychotica (AP) vormen nog steeds de hoeksteen van de schizofreniebehandeling en een rationeel voorschrift staat garant voor een betere zorgkwaliteit. Elk voorschrift moet voorzichtig en rationeel zijn en gebaseerd op objectieve gegevens. Ook is het belangrijk dat regelmatig de batenrisicoverhouding voor de patiënt wordt geëvalueerd. Gepaste posologie en duur, efficiëntie, kwaliteit en veiligheid zijn de belangrijkste pijlers van een rationeel voorschrift. Behalve het feit dat het voorschrijven van een AP een complex proces is, is schizofrenie op zich een ingewikkelde ziekte met een variabele evolutie en prognose. Ze wordt gekenmerkt door verschillende symptomen in verschillende domeinen, kan erg verschillen van individu tot individu, maar kan ook bij eenzelfde individu grote verschillen vertonen tijdens de hele levensloop. Ook de respons op geneesmiddelen verschilt van de ene persoon tot de andere, zowel farmacologisch (efficiëntie) als toxicologisch (bijwerkingen). Deze verschillen in respons op de geneesmiddelenbehandelingen zijn niet alleen het gevolg van fouten in de indicatie, posologie of het gebruik (al dragen die ook ruimschoots bij tot de inefficiëntie en toxiciteit van de geneesmiddelen), maar kunnen nog andere oorzaken hebben (zoals gebrekkige therapietrouw, middel-misbruik, metabole verschillen tussen de individuen).

Ondanks de aandachtige follow-up door het behandelingsteam, is de recidiefkans van een patiënt na een eerste psychotische episode bijzonder groot. Recidieven zijn frequent gedurende de eerste 5 jaar na de eerste psychotische episode. Deze fase noemen we dan ook de 'kritieke periode' (2). Tijdens deze periode kan er onomkeerbare biologische, sociale en psychologische schade optreden. Hoe later de behandeling wordt gestart, hoe slechter de evolutie van de ziekte, hoe minder de respons op de behandeling en hoe trager de recuperatie. Dan hebben we het nog niet over de impact van een dergelijke situatie op de familie en de omgeving van de patiënt (3). Een rationele behandeling

zou deze evolutie eventueel kunnen omkeren. De identificatie van deze 'kritieke periode' in de evolutie van de psychose vereist dat interventiestrategieën tijdig worden opgestart zodat de psychose niet te lang onbehandeld blijft (DUP: *duration of untreated psychosis*). Een vroege interventie tijdens deze 'kritieke fase' is een belangrijke uitdaging, zowel voor de patiënt als voor zijn omgeving. Patiënten bij wie schizofrenie wordt vermoed moeten dus snel worden gediagnosticeerd en vervolgens zo vroeg mogelijk worden behandeld. Om de therapeutische behandeling te verbeteren, moeten we dus die factoren in kaart brengen die de respons op de geneesmiddelen voorspellen.

In dit artikel zullen we de belangrijkste wetenschappelijke gegevens alsook de grote uitdagingen en klinische factoren waarop we de therapeutische behandeling en de keuze van het antipsychoticum moeten baseren, exploreren. Ook met de relatie tussen voorschrijver en patiënt moet rekening gehouden worden als men een geneesmiddel voorschrijft. In deze relatie vullen de rollen elkaar aan. De kwaliteit van de communicatie en de interactie hangt af van het empathisch vermogen, het vertrouwen en de openheid. De relatie zal des te positiever zijn als de voorschrijver respect toont voor de mening en de gevoelens van de patiënt.

1. EBM-praktijken bij schizofrenie

1.1. Medische behandeling

AP zijn vandaag de hoeksteen van de schizofreniebehandeling (4). Op basis van verschillende studies en tal van systematische reviews en meta-analyses, kunnen we stellen dat AP significant efficiënter zijn op de positieve symptomen dan placebo (4, 5). Ze overtreffen de placebo ook in het voorkomen van recidief (4-7). De efficiëntie van AP voor de controle van andere (negatieve, depressieve en cognitieve) deficitaire symptomen is matig en minder consistent (4, 5).

Er bestaat nog geen consensus over de vraag of antipsychotica van de tweede generatie (SGA) op het vlak van efficiëntie in de behandeling van schizofrenie superieur zijn aan de conventionele neuroleptica (NL) (8-10). Volgens de wetenschappelijke literatuur zijn SGA minstens even efficiënt als NL bij de behandeling van de positieve symptomen. Voor de negatieve symptomen daarentegen zijn ze efficiënter.

Daarenboven gaan ze met minder extrapiramidale bijwerkingen gepaard (11-13). Hoewel SGA dus met name op neurologisch vlak een gunstiger bijwerkingenprofiel vertonen, werden anderzijds stofwisselingsproblemen gerapporteerd zoals gewichtstoename, hypertriglyceridemie en een verhoogd diabetesrisico, vooral met clozapine, olanzapine en quetiapine (4, 14, 15).

Antipsychotica van de tweede generatie lijken efficiënter dan de conventionele neuroleptica om de negatieve symptomen te verminderen. Ze veroorzaken ook geen extrapiramidale bijwerkingen. Deze superieure efficiëntie en tolerantie vertaalt zich in lagere recidiefcijfers en minder stopzettingen van de behandelingen.

Dat SGA, in tegenstelling tot clozapine bij de behandeling van refractaire schizofrenie, onderlinge verschillen vertonen in efficiëntie, is niet bewezen (4, 10, 16-18). Vergelijkende studies tonen aan dat er evenmin een efficiëntieverschil is tussen de verschillende AP in de acute fase (4, 14, 19-21).

1.2. Psychologische interventies

Hoewel de efficiëntie van antipsychotische geneesmiddelen werd aangetoond in de behandeling van psychoses, hebben patiënten ook nood aan psychologische interventies. Cognitieve gedragstherapie (CGT), psycho-educatie, *Assertive Community Treatment* (ACT) en sociale vaardigheidstraining (SVT) (*social skills training*) lijken in dit opzicht bijzonder interessant en voldoen aan de criteria van de *Evidence-Based Medicine* (4).

Globaal gezien stelt de CGT zich tot doel om de patiënt op cognitief, gedrags- en affectief gebied beter aan te passen aan de psychotische ervaring (22). Verschillende meta-analyses en gerandomiseerde studies toonden een matig of majeur positief effect aan op de ernst van de positieve symptomen (23-27). De resultaten zijn echter niet consistent (28).

ACT is een model van klinische diensten, ontwikkeld in de jaren 1970 (29), en richt zich tot personen met een ernstige mentale stoornis. De volgende elementen zijn van essentieel belang: multidisciplinair team, beperkt aantal patiënten per verzorger (*low patient-to-staff ratios*), geïndivi-

dualiseerde diensten en contacten in de gemeenschap (4). Volgens verschillende meta-analyses (30-32) verlaagt ACT de frequentie en duur van de psychiatrische hospitalisaties en verhoogt ze de residentiële stabiliteit. In België ontwikkelde de vzw *Rémission* het project *Puente* ('brug'), een structuur die een brug wil slaan tussen het beschermde milieu van de instelling en het 'normale' leven, en dit gedurende een jaar (33-38).

Psycho-educatie is bedoeld om de patiënten en hun omgeving meer inzicht te verschaffen in de stoornis en de behandeling ervan, en om ze te leren om de ziekte zelf te beheren (4). Verschillende meta-analyses bewezen de efficiëntie van deze behandeling, die het aantal recidieven, het aantal hospitalisaties en de *expressed emotions* vermindert (39-42).

SVT is een methode waarbij de patiënt sociale vaardigheden (bijvoorbeeld communicatievaardigheden) wordt 'aangeleerd'. De patiënt leert om beter te functioneren (om de weg te vinden naar 'professionele' inschakeling en te kunnen deelnemen aan het sociale en burgerleven) (4). Een meta-analyse van 22 studies (n = 1521) besloot dat een dergelijke training een positief effect heeft. Vooral de sociale vaardigheden worden er door verbeterd. Op het vlak van symptomen en recidief zijn de resultaten minder uitgesproken (43). Een recente systematische *Cochrane review* suggereert echter dat het positieve effect van SVT bij schizofrenie nog onvoldoende is bewezen (44).

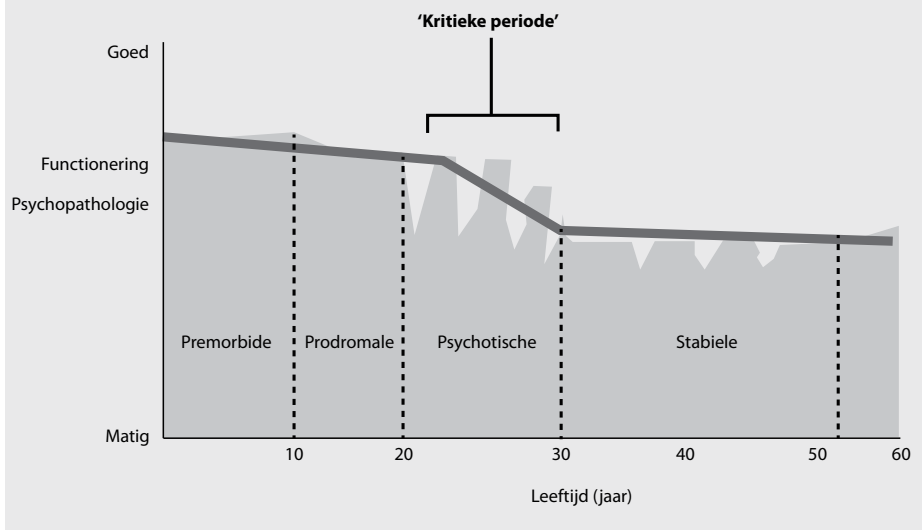
2. Evolutie van de psychose: het concept 'kritieke periode' tijdens de psychose

Schizofrenie wordt gekenmerkt door verschillende evolutiefasen: de premorbide fase, de prodromale fase met tekenen die wijzen op een nakende psychose, de symptomatische fase met ronduit psychotische tekenen en de stabiele fase met of zonder remissie of, eventueel, herstel.

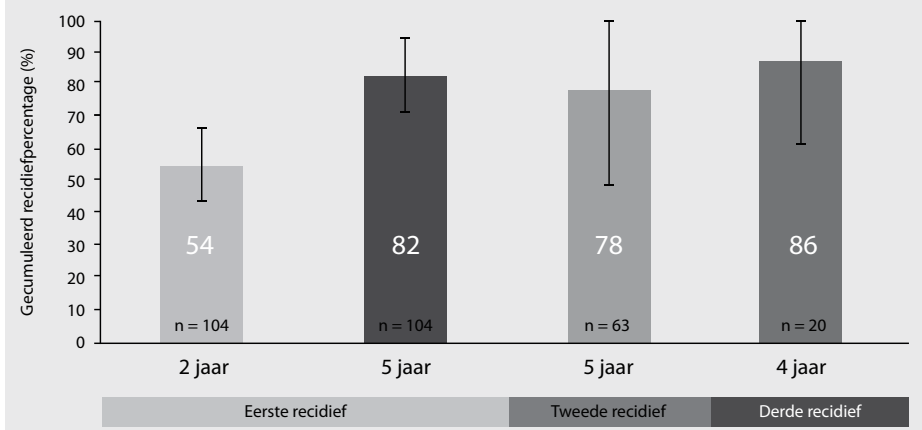
Vroeger hielden de interventies bij patiënten met een psychose altijd weinig of geen rekening met het stadium van de ziekte. Vanaf de jaren 1990 echter benadrukten Birchwood et al. (2), McGlashan et al. (45) en McGorry et al. (46) het belang om de fase na de eerste decompensatie, wat men de 'kritieke periode' noemt, te herkennen (2, 47-49) (**Figuur 1**).

Verschillende studies hebben aangetoond dat een herval frequent is in de eerste 5 jaar

Figuur 1: De 'kritieke periode' tijdens de psychose (2, 47-49).



Figuur 2: Gecumuleerd recidiefpercentage (CI 95%) bij schizofreniepatiënten zonder psychotische behandeling (volgens 50).



na de eerste psychotische episode. Zonder onderhoudsbehandeling hervalt meer dan 80% van de patiënten die een eerste episode hebben gehad binnen de 5 jaar (50-52). Robinson et al. stelden vast dat, zonder antipsychotische behandeling vijf jaar na het einde van de eerste episode, het gecumuleerde percentage van eerste recidieven 91,9% bedraagt (95% CI, 70,6%-93,2%) en het percentage van tweede recidieven 78% (95% CI, 46,5%-100,0%). Vier jaar na het einde van een tweede recidief bedraagt het gecumuleerde percentage van derde recidieven 86,2% (95% CI, 61,5%-100,0%) (**Figuur 2**) (50). Volgens een Belgische studie zou 90% van de patiënten met een antipsychotische behandeling (slechts 15,2% kreeg aan het einde van de studie geen behandeling) hervallen in de tien jaar na de eerste psychotische episode (53).

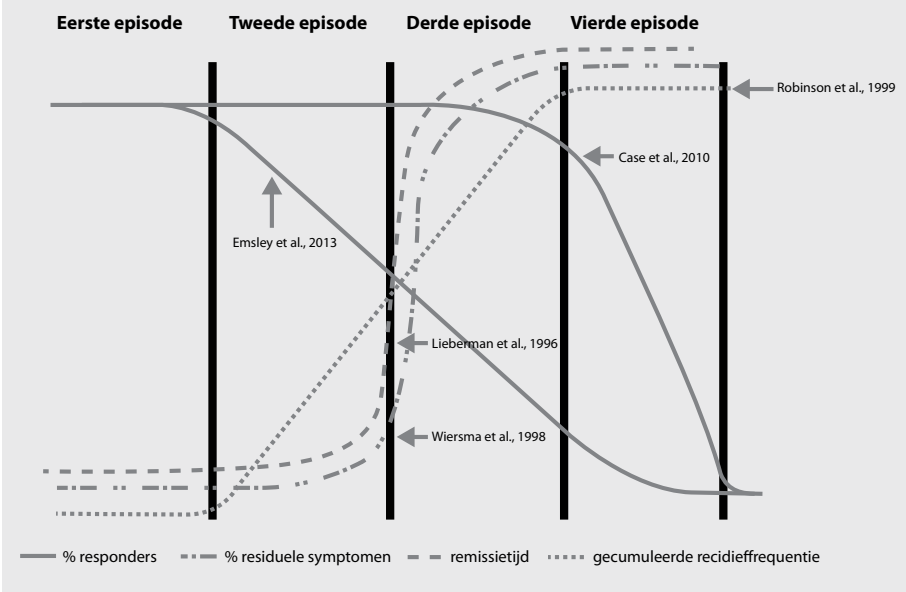
Hoe meer psychotische episodes een patiënt heeft gehad, hoe kleiner de impact van de behandeling op de symptomen (54-56). De ziekte kan moeilijker te behandelen worden en, in sommige gevallen,

gewoonweg resistent zijn tegen de behandeling. Wiersma et al. (55), Case et al. (57) en Emsley et al. (56) toonden aan dat de respons op de behandeling vermindert naarmate de recidieven elkaar opvolgen. Het tweede recidief lijkt een 'point of no return' te zijn (**Figuur 3**) (58).

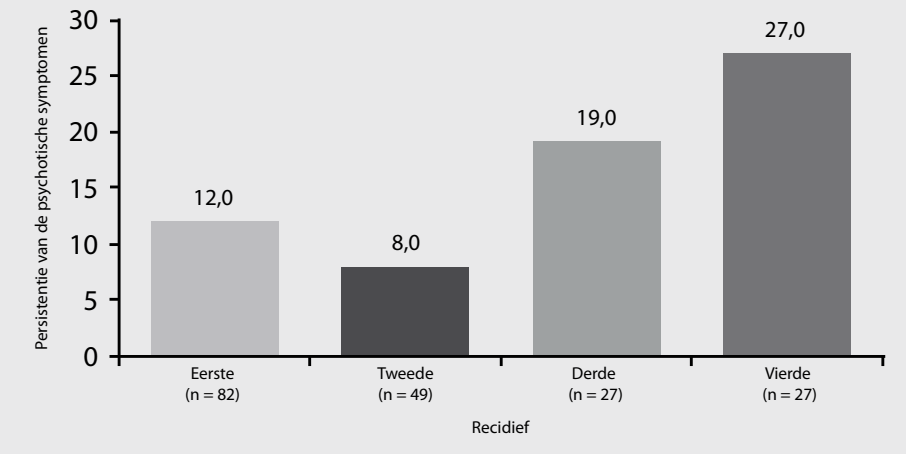
Wiersma et al. (55) toonden aan dat het percentage persisterende psychotische symptomen toeneemt na het tweede recidief (**Figuur 4**).

Bovendien is het zo dat telkens een schizofreniepatiënt hervalt, hij langzamer recupereert. Volgens Lieberman et al. is bij elke nieuwe episode de kans op remissie kleiner dan bij een eerder recidief en duurt het ook telkens langer om remissie te bereiken (54). Een studie van Chen et al. wees uit dat bij elk recidief de respons op de behandeling van de symptomen ongeveer 50% langer uitblijft en moeilijker te bereiken is (59). De gegevens waarover we beschikken, suggereren echter dat AP zeer efficiënt zijn om een herval te voorkomen: bij patiënten aan wie AP werden voorge-

Figuur 3: Kritieke periode volgens verschillende klinische markers (50, 54-57).



Figuur 4: Resistentie tegen de behandeling met opeenvolgende episodes (volgens 55).



schreven, varieert het recidiefpercentage na één jaar tussen 0 en 46% (52, 60-63). Meer specifiek werd de betere efficiëntie van SGA als groep, in vergelijking met de NL, in de preventie van recidieven (29% versus 37,5%, RR = 0,80, CI: 0,70-0,91, p = 0,0007; NNT = 17, CI: 10-50, p = 0,003) recent aangetoond door een meta-analyse (64).

De gevolgen van een recidief zijn erg verschillend. Een recidief kan een breuk veroorzaken in de interpersoonlijke relaties en in de beroeps- of schoolprestaties, het risico van zelfmoord en agressief gedrag verhogen en de persoonlijke zelfredzaamheid verminderen (65). Shepherd et al. (66) toonden aan dat elk recidief ook een enorme weerslag heeft op het aantal (p < 0.05) en de duur van de (p < 0.001) nieuwe hospitalisaties.

De 'kritieke periode' heeft dus een grote impact op de deficiënties en onvermogens waarmee een psychose gepaard gaat. Het

De eerste jaren tijdens de evolutie van de psychotische stoornis vormen een 'kritieke fase'. Er ontwikkelen zich tekorten die vervolgens moeilijk te verhelpen zijn. Tot op vandaag werd geen enkele duidelijke prognosefactor geïdentificeerd om de evolutie op lange termijn te kunnen inschatten. Het aantal recidieven is voorspellend voor een verminderde respons op de behandeling en het onvermogen om opnieuw het premorbide niveau te bereiken. De resistentie tegen de behandeling komt er al heel vroeg in de evolutie van de psychose, meestal vóór de derde episode. Het begin van de evolutie van een psychose is dus een steeds belangrijker interventiemoment in de behandeling van patiënten.

is ook tijdens deze periode dat de verschillende psychosociale invloeden vorm krijgen, waaronder de familiale en psychologische reacties op de ontwikkeling van

de psychose en op de psychiatrische diensten. We moeten de recidieven dus absoluut zo veel mogelijk proberen te voorkomen en, zodra de ziekte tot uiting komt, zo vroeg en intens mogelijk optreden om de invaliderende gevolgen van de psychose te beperken.

Hoewel recidiefpreventie een belangrijk doel moet zijn bij de behandeling van schizofrenie, kunnen we vandaag nog niet op voorhand zeggen of een bepaalde persoon al dan niet kans maakt om te hervallen. De studie van Emsley et al. bijvoorbeeld toonde aan dat er niet echt betrouwbare aanwijzingen zijn (i.c., de totale score op de PANSS-schaal) om de minderheid te identificeren die niet zal hervallen als de medicatie wordt stopgezet (67, 68).

Het is belangrijk dat de patiënt tijdens de 'kritieke periode' continu AP en toegeweide zorg krijgt. Hoe vroeger de behandeling wordt gestart, hoe beter de tekorten kunnen worden beperkt zodra ze zich voordoen en dus hoe beter het vermogen om te reageren op een latere AP-behandeling wordt gevrijwaard. Een langetermijnbehandeling blijft bovendien van fundamenteel belang voor alle schizofreniepatiënten, zeker vanwege de hoge recidiefkans na een acute episode. Een duur van 1-2 jaar is absoluut aanbevolen na een eerste episode. Hoe de behandeling later wordt voortgezet, hangt af van geval tot geval. De AP moeten geleidelijk aan worden afgebouwd, afhankelijk van de tekenen en symptomen van een mogelijk recidief. Bij meerdere episodes moet de onderhoudsbehandeling met antipsychotica meestal worden voortgezet gedurende minstens 5 jaar en eventueel voor onbepaalde tijd, vooral als het gaat om patiënten die al zelfmoordpogingen hebben ondernomen of zich schuldig hebben gemaakt aan gewelddadig en agressief gedrag (52, 69, 70). **Tabel 1** laat evenwel zien dat heel wat aanbevelingen hierover geen precies standpunt innemen.

De aanvankelijke achteruitgang tijdens de 'kritieke periode' wordt na vijf tot tien jaar gevolgd door een stabilisatie (het 'plateau'), en dit soms zelfs bij de zwaarst getroffen patiënten (52). Tijdens de stabiele fase bestaat het hoofddoel van de behandeling er in om de patiënt zo goed mogelijk te laten functioneren in het dagelijkse leven.

3. Uitdagingen bij de behandeling van schizofrenie

De behandeling van schizofrenie plaatst de artsen voor enorme uitdagingen. Eerst

Tabel 1: Aanbevelingen over de stopzetting van de AP-behandeling na een eerste of meerdere episodes (52, 71-81).

Aanbevelingen	Eerste episode	Meerdere episodes
WFSBP (2013)	Deels aanbevolen (na 1-2 jaar)	Niet aanbevolen
NICE (2013)	Niet vermeld	Niet vermeld
BAP (2011)	Niet vermeld	Niet vermeld
Leucht et al. (2011)	Deels aanbevolen (na 1-2 jaar)	Niet aanbevolen
Taylor et al. (2009)	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen
PORT(2009)	Niet vermeld	Niet aanbevolen
TMAP (2008)	Deels aanbevolen (na 2 jaar)	Niet vermeld
RANZCP (2005)	Deels aanbevolen (na 1 jaar)	Niet vermeld
CPA (2005)	Deels aanbevolen (na 2 jaar)	Niet vermeld
APA (2004)	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen
IPAP (2004)	Deels aanbevolen (na 1 jaar)	Niet aanbevolen
ECP (2003)	Niet vermeld	Niet vermeld

APA: American Psychiatric Association; **BAP:** British Association for Psychopharmacology; **CPA:** Canadian Psychiatric Association; **ECP:** Expert Consensus Panel; **IPAP:** International Psychopharmacology Algorithm Project; **NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence; **PORT:** Patient Outcome Research Team; **RANZCP:** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; **WFSBP:** World Federation of Societies of Biological Psychiatry

De huidige consensus pleit voor één jaar behandeling of minstens twee jaar surveillance na een eerste psychotische episode en vijf jaar in geval van meerdere episodes.

en vooral is er de gebrekkige naleving van de antipsychotische behandeling bij schizofreniepatiënten. Gebrek aan ziekte-inzicht, een factor die regelmatig wordt genoemd als oorzaak van deze niet-therapietrouw, is het meest voorkomende kenmerk bij deze patiënten (82). Ook verslavingen, bijvoorbeeld aan alcohol of andere drugs, worden vaak aangetroffen. Deze vergen eveneens, naast de basisbehandeling, een specifieke aanpak. Een laatste grote uitdaging die we moeten aangaan, is recidiefpreventie. Het nemen van geneesmiddelen zoals die voorgeschreven werden, is de belangrijkste factor om recidief te voorkomen. Helaas wordt de behandeling met orale antipsychotica heel vaak stopgezet.

3.1. Gebrek aan ziekte-inzicht

Gebrek aan ziekte-inzicht, ook wel 'anosognosie' genoemd, is minstens door de frequentie ervan kenmerkend voor schizofrenie. Verschillende studies tonen aan dat 57% tot 98% van de schizofreniepatiënten zich niet bewust is van hun ziekte (82-88). Dit gebrek aan ziekte-inzicht is ook een symptoom dat we vaak aantreffen bij patiënten die een eerste episode doormaken. Keshavan et al. bijvoorbeeld (84) stelden vast dat 75% van de patiënten met een eerste episode (n = 535) zich er in geringe, matige of ernstige mate niet van bewust zijn dat ze ziek zijn.

Ziekte-inzicht is geen binair gegeven (bewust/niet bewust) maar neemt verschillende dimensies aan. In de hedendaagse literatuur worden meestal de volgende 5 dimensies onderscheiden: anosognosie, het pathologische aspect van de verschillende symptomen, het besef dat een behandeling nodig is, het besef van

de (hoofdzakelijk psychosociale) gevolgen van de ziekte en de causale attributie. Ziekte-inzicht evolueert ook in de tijd (afwezig, miniem, licht, middelmatig, matig, ernstig, extreem), deels afhankelijk van de klinische (de ernst van de positieve symptomen en het functioneren) en cognitieve toestand van de patiënt (89-97).

Olfson et al. (98) toonden in een studie die werd uitgevoerd bij 300 schizofreniepatiënten aan dat er een omgekeerd verband bestaat tussen het niveau van ziekte-inzicht en de niet-naleving van de behandeling met AP (**Tabel 2**).

Dit gebrek aan ziekte-inzicht wordt ook geassocieerd met afwijkingen in de grijze stof van de frontale en pariëtale kwab (99).

3.2. Gebrekkige therapietrouw

Volgens het rapport van de WHO uit 2003 *Adherence to long-term therapies: evidence for action*, is gebrekkige therapietrouw bij chronische ziektes een probleem dat wereldwijd alleen maar toeneemt (100).

Cramer & Rosenheck (101) analyseerden de gegevens van 24 studies uit de periode tussen 1958 en 1994 waarbij therapietrouw gemeten werd bij patiënten onder AP. De cijfers van een gebrekkige therapietrouw in het algemeen varieerden van 24 tot 90%, met een gemiddelde van 58%. Ambulante patiënten lieten de ongunstigste cijfers optekenen. In de studie van Lam et al. (102) bleek dat amper 7 tot 10 dagen nadat ze het ziekenhuis hadden verlaten, 25% van de patiënten hun behandeling slechts gedeeltelijk volgde.

Gebrekkige therapietrouw bij schizofrenie is een multifactorieel verschijnsel. De meest significante risicofactoren om de niet-naleving van de AP-behandeling te voorspellen zijn (103-106):

- Factoren verbonden aan de patiënt en aan de ziekte:
 - ziekte-inzicht,
 - houding ten aanzien van de behandeling (motivatie van de patiënt),

Tabel 2: Ziekte-inzicht versus niet-therapietrouw (98).

N = 300	Gebrek aan ziekte-inzicht (N = 97)	Aanwezigheid van ziekte-inzicht (N = 203)	p
Tijd dat de therapie niet werd nageleefd-(weken)	16	7	0,014
Totale niet -therapietrouw op gelijk welk moment (%)	78	64	0,021
Ernstige positieve symptomen tijdens de niet -therapietrouw (%)	70	48	< 0,001
Hospitalisatie na de niet -therapietrouw (%)	52	34	0,002

- sociodemografische factoren (leeftijd, geslacht, studieniveau, etnische afkomst, sociaaleconomisch niveau),
- cognitieve stoornissen,
- psychopathologie: duur en ernst van de symptomen,
- comorbiditeit: alcoholisme en middelenmisbruik,
- eerdere niet-therapietrouw.
- Factoren verbonden aan de arts en het zorgteam:
 - psycho-educatie (informatie gegeven aan de patiënt),
 - relatie tussen arts en patiënt (therapeutische alliantie of partnerschap),
 - overtuiging van de efficiëntie van de behandelingen,
 - surveillance na de hospitalisatie: onvoldoende voorbereiding op het verlaten van het ziekenhuis.
- Factoren verbonden aan de behandeling:
 - efficiëntie van de behandeling en bijwerkingen,
 - duur van de behandeling,
 - complexiteit van het voorschrift,
 - toedieningswijze,
 - kost van de behandeling,
 - polymedicatie,
 - model van posologie,
 - soorten behandeling.
- Factoren verbonden aan de omgeving van de patiënt:
 - sociale ondersteuning, engagement van de gezinsleden,
 - intensiteit van de opvolging en organisatie van de zorg,
 - stigmatisering,
 - financiële ondersteuning,
 - monitoring van de behandeling,
 - houding ten aanzien van de behandeling,
 - beschikbaarheid van de behandeling (voldoende geneesmiddelen voorschrijven).

Van de oorzaken van psychotisch recidief en rehospitalisatie, is gebrekkige therapietrouw een welomschreven factor. Enkele studies (50, 107, 108) toonden aan dat niet-therapietrouw de belangrijkste indicator was voor recidief en rehospitalisatie bij schizofreniepatiënten. Volgens een studie van Robinson et al. (50) is de kans op een eerste (*hazard ratio* = 4,89) of tweede recidief (*hazard ratio* = 4,57) ongeveer 5x groter als de medicatie niet wordt genomen dan wanneer ze wel wordt genomen. In een retrospectieve analyse van 48.000 schizofreniepatiënten die werden behandeld in medische centra voor veteranen,

moesten de patiënten die hun antipsychotica niet correct innamen (MPRs < 0,8)² 2,4 keer vaker in het psychiatrisch ziekenhuis worden opgenomen dan de anderen (108). Een andere retrospectieve studie van 4.325 ambulante schizofreniepatiënten onder orale AP, werd uitgevoerd door Weiden et al. (107). Deze toonde aan dat zelfs een korte onderbreking van de behandeling (10 dagen) significant ($p < 0,005$) is geassocieerd met een verhoging van het hospitalisatiesrisico over een jaar met ongeveer een factor 2 (OR = 1,98). Verbetering van de therapietrouw zou de gezondheidskost aanzienlijk verminderen. Er zouden immers veel minder dure interventies nodig zijn zoals langdurige en frequente hospitalisaties, spoedhulp of intensieve verzorging (100).

Er bestaat een rechtstreeks verband tussen gebrekkige therapietrouw en het hospitalisatiesrisico

3.3. Middelenmisbruik

Middelenmisbruik is een frequente comorbiditeit bij schizofreniepatiënten. Recente studies geven aan dat ongeveer 50% van de psychotische patiënten eveneens lijdt aan een toxicomanie (109-112). De meest gebruikte producten zijn cannabis

(12%-42%) en alcohol (20%-60%) (112-114). De prevalentie in Europa blijft echter laag. Carrà et al. (110) noteerden in het kader van de EuroSC (*European Schizophrenia Cohort study*), de eerste internationale vergelijkende studie (n = 1208) gebaseerd op epidemiologische gegevens die gedurende twee jaar werden verzameld in drie landen (Groot-Brittannië, Duitsland en Frankrijk), de volgende cijfers: 35% (Groot-Brittannië), 21% (Duitsland) en 19% (Frankrijk). Toxicomanie heeft een grote invloed op de ernst en de evolutie van de psychose (115-117). Bij psychotische patiënten die cannabis roken verloopt de aandoening negatiever en chaotischer, zijn de symptomen ernstiger en de hospitalisaties frequenter en van langere duur (118, 119) dan bij patiënten zonder geassocieerde toxicomanie. Bij schizofreniepatiënten is het gebruik van cannabis bovendien geassocieerd met gewelddadig gedrag ten aanzien van anderen, een verhoogd risico van overtredingen van de wet en zelfmoord (115, 118-120). Ten slotte zijn deze patiënten minder stipt in het volgen van hun geneesmiddelenbehandeling of therapeutische programma's (116, 118). Een paradigma voor de behandeling van schizofrenie moet toxicomanie opsporen en elementen inhouden voor de uitwerking van een specifiek behandelingsprogramma.

Tabel 3: Recidief (%) na intermitterende/discontinue behandeling versus continue behandeling, volgens verschillende studies (51, 59, 62, 63, 68, 127-134).

Referentie	N	Duur van de behandeling	Recidief (%) intermitterende/discontinue behandeling	Recidief (%) continue behandeling
Kane et al. (1982)	28	1 jaar	41	0
Crow et al. (1986)	120	2 jaar	62	46
Carpenter et al. (1990)	116	2 jaar	53	36
Jolley et al. (1990)	54	2 jaar	50	12
Herz et al. (1991)	101	2 jaar	30	16
Pietzcker et al. (1993)	364	2 jaar	49-63	23
Gitlin et al. (2001)	50	2 jaar	78 (1 jaar) 96 (2 jaar)	-
Wunderink et al. (2007)	131	18 maanden	43	21
Chen et al. (2010)	178	1 jaar	79	41
Boonstra et al. (2011)	20	9 maanden	82	12
Remington et al. (2011)	35	6 maanden	24	17
Gaebel et al. (2011)	44	1 jaar	19	0
Emsley et al. (2012)	33	3 jaar	79 (12 maanden) 94 (24 maanden) 97 (36 maanden)	-

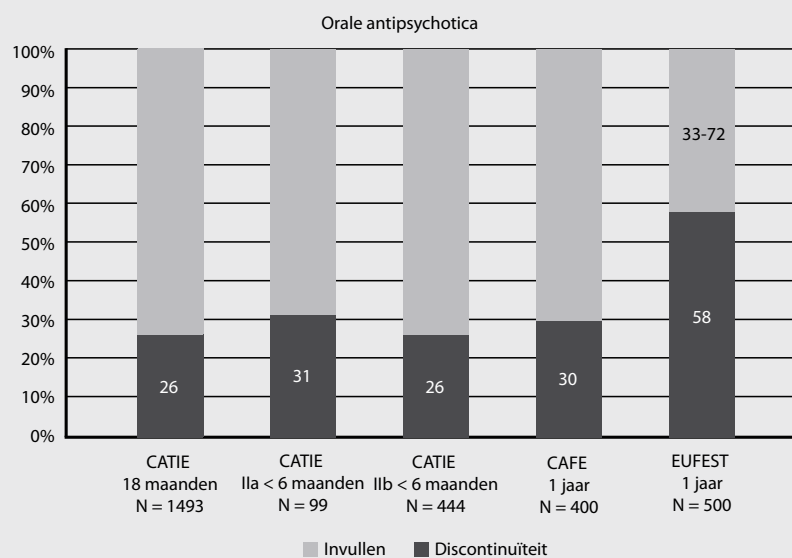
3.4. Frequente discontinuïteit

De CATIE-studie (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) toonde aan dat meer dan 70% van de chronische schizofreniepatiënten hun behandelingen, om gelijk welke reden, tijdens fase 1 (dus voordat de oorspronkelijk voorziene behandelingsduur van 18 maanden was bereikt) stopzetten (121). De percentages voor de fasen CATIE IIa (122) en IIb (123) varieerden tussen 69 en 74% (**Figuur 5**). Het effect van een stopzetting van een antipsychotische behandeling op de efficiëntie van een AP-behandeling tijdens het beginstadium van de schizofrenie, blijven alsnog beperkt. Cijfers omtrent vroege discontinuïteit in de studies CAFE (*Comparison of Atypicals for First Episode*) en EUFEST (*European First-Episode Schizophrenia Trial*) (124), schommelden tussen 33-72% (21) en 68-71% (125) na één jaar behandeling (**Figuur 5**). Deze resultaten geven aan dat de antipsychotische behandeling, hoe efficiënt ook, toch haar beperkingen heeft bij chronische schizofreniepatiënten en patiënten met een eerste psychotische episode.

Als zorgcontinuïteit al vaak moeilijk te bereiken is binnen de instelling, is dit nog veel moeilijker in de gewone samenleving. Bij een cohort van 2.588 patiënten die tussen 2000 en 2007 voor het eerst werden gehospitaliseerd wegens schizofrenie, onderzocht een Finse studie de kans op rehospitalisatie en stopzetting van de behandeling. Volgens de studie zet minder dan 50% van de patiënten hun behandeling voort tijdens de eerste twee maanden na een eerste hospitalisatie wegens schizofrenie. Meer bepaald kreeg 58,2% van de patiënten antipsychotica tijdens de eerste 30 dagen nadat ze het ziekenhuis hadden verlaten en 45,7% (95% CI: 43.7-47.6) zette deze oorspronkelijke behandeling voort 'gedurende dertig dagen of langer' (126).

Vanwege de gebrekkige naleving van de AP-behandeling en de bijwerkingen van de NL, werd in het verleden onderzoek gevoerd naar intermitterende behandelingsstrategieën (waarbij de AP-behandeling wordt stopgezet tot de symptomen terugkeren of verergeren). Verschillende studies toonden echter aan dat een intermitterende behandeling met antipsychotica, met of zonder geleidelijke dosisverlaging tot de stopzetting van de behandeling, minder efficiënt is dan een continue behandeling (**Tabel 3**). Het recidiefpercentage is bij deze niet-behandelde of intermitterend behandelde patiënten aanzienlijk hoger dan bij patiënten onder continue behandeling. Bovendien gaat een continue behandeling gepaard met een aanzienlijke

Figuur 5: Stopzetting van de behandeling (ongeacht de oorzaak)*.



*Gebrek aan efficiëntie/bijwerking/beslissing van de patiënt/beslissing van het team

verbetering van de levenskwaliteit. Alonso et al. (135) bestudeerden het verband tussen een continue behandeling met antipsychotica en de levenskwaliteit verbonden aan gezondheid, geëvalueerd in het begin van de behandeling en vervolgens met regelmatige tussentijden (6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden). Ze stelden vast dat de gemiddelde scores van de EQ-5D of EuroQol³ in de loop der tijd toenamen en dat de grootste verbetering plaatsvond in de eerste 6 maanden. Een strikte naleving van de antipsychotische behandeling is dus een belangrijke factor die nodig is om de patiënten de gepaste hulp te garanderen.

De niet-naleving van een onderhoudsbehandeling met antipsychotica is de belangrijkste voorspellende factor voor recidief.

Alle bestaande aanbevelingen raden de intermitterende behandeling voor schizofreniepatiënten af (70). De PORT-groep beveelt aan om de intermitterende onderhoudsbehandeling voor te behouden voor patiënten die weigeren om de AP-behandeling voort te zetten of die de bijwerkingen niet verdragen (76). De zorgcontinuïteit garanderen is bijgevolg het paradigma voor de behandeling van schizofrenie.

4. Hersenafwijkingen bij schizofrenie

Het neuro-ontwikkelingsmodel van schizofrenie stelt dat de ziekte het gevolg is van vroegtijdige afwijkingen (in de genen, tijdens de zwangerschap of tijdens de

geboorte) waarvan de meeste latent blijven tot in de puberteit of tot op jongvolwassen leeftijd. Verschillende omgevingsfactoren zouden de klinische expressie van deze vroegtijdige kwetsbaarheid bevorderen.

Een recente studie van Rais et al. (136) wees op neuro-anatomische afwijkingen vanaf de eerste episode van schizofrenie bij 20 patiënten die nog nooit werden behandeld met AP. Aan de hand van MRI toonden de auteurs een vermindering aan van het globale hersenvolume ($p = 0,001$), de grijze ($p = 0,05$) en de witte stof ($p = 0,01$) bij patiënten die nog nooit AP hadden genomen en een eerste episode van schizofrenie doormaakten, vergeleken met gezonde personen.

De aanwezigheid van hersenafwijkingen van in het begin van de schizofrenie, zou de kans kunnen verhogen op eventuele aan de leeftijd gebonden deterioratie. Hulshoff et al. (137) vergeleken de MRI-beelden van 158 gezonde personen en 159 schizofreniepatiënten tussen 16 en 68 jaar. Daarbij stelden ze m.b.t. het volume grijze stof een interactie vast tussen de factoren groep (patiënt versus gezonde persoon) en leeftijd. De regressiecurve van de schizofreniepatiënten werd steiler met de leeftijd. Anders gezegd: hoe ouder de patiënten, hoe meer hun volume grijze stof gedisproportioneerd afneemt (-3,43ml/jaar versus -2,74ml/jaar).

Deze processen zouden kunnen verklaren waarom een langdurige en onbehandelde psychotische aandoening gepaard gaat met meer resistentie tegen de therapie en met een grotere degradatie. Volgens een uitvoerige prospectieve en naturalistische follow-up studie van psychotische stoornissen in

36 psychiatrische ziekenhuizen in België, duurt deze eerste psychotische fase vóór de eerste consultatie ongeveer 1 jaar (138). Over het schadelijke effect van recidieven op de hersenstructuren en de hersenwerking bestaat er geen twijfel meer. Elke psychotische episode is toxisch voor de hersenen. Op basis van de identificatie van de hersenafwijkingen bij een psychose enerzijds, en de veronderstelling dat dit neurodegeneratieve proces kan worden gestopt met een antipsychotische farmacotherapie anderzijds, wordt bij de behandeling van schizofrenie daarom een belangrijke rol toegekend aan antipsychotica.

Ho et al. (139) bestudeerden aan de hand van MRI's de veranderingen in de hersenen die worden geassocieerd met AP-behandelingen, en stelden vast dat AP, wanneer ze worden voorgeschreven voor een lange periode, eveneens kunnen bijdragen tot de vermindering van het hersenvolume. Deze auteurs bestudeerden 211 schizofrenie-patiënten en maakten, gespreid over een periode van 7,2 jaar, gemiddeld drie MRI-opnamen per patiënt. Een sterkere antipsychotische behandeling werd geassocieerd met een kleiner volume grijze stof en met een geleidelijke afname van het volume witte stof. De auteurs toonden ook aan dat NL het hersenvolume niet meer doen afnemen dan SGA. Sommige auteurs stellen zich echter vragen bij de methodologische principes van deze studie. De resultaten van deze laatste vaststelling moeten dus voorzichtig worden geïnterpreteerd (140). Bovendien blijkt uit een review van Floris et al. (141) dat SGA, op basis van de beschikbare gegevens, beter zouden bijdragen tot de neuroprotectie van de hersenen dan NL. Deze tendens werd consistent bevestigd, ongeacht het soort neuroprotectiemechanisme (volumeveranderingen, oxidatieve stress, neurotrofische factoren, neurotoxische processen) dat werd onderzocht.

5. Bijzonderheid van de antipsychotische behandeling

AP zijn bij de behandeling van schizofrenie niet meer weg te denken. De blokkering van de dopaminerge transmissie ter hoogte van het mesolimbisch systeem, helpt om de symptomen van schizofrenie te verlichten. Toch zijn de AP waarover we vandaag beschikken nog niet het verhoopte wondermiddel. Ze zijn weliswaar efficiënt, maar houden toch nog een aantal beperkingen in die we niet over het hoofd mogen zien:

1. antipsychotica zijn symptomatische geneesmiddelen, dit wil zeggen dat ze de psychotische symptomen (tekenen) behandelen, maar de aandoening niet genezen: ze pakken dus niet de oorzaak aan, maar enkel de gevolgen van de ziekte;
2. hoewel de therapeutische effecten en bijwerkingen verbonden zijn aan de eigenschappen van het geneesmiddel, kunnen verschillende individuen verschillend reageren op de medicatie. Deze effecten kunnen de keuze van de behandeling op lange termijn sterker beïnvloeden dan tijdens de acute fase van de behandeling. De voorschrijvende arts kiest, in samenspraak met de behandelde patiënt, het antipsychoticum op basis van een informatiegesprek over de relatieve voordelen van de producten en hun bijwerkingenprofiel (142);
3. bij elk recidief lijkt de respons op de symptoombehandeling langer uit te blijven;
4. alle antipsychotica hebben een gunstig effect op de positieve symptomen van schizofrenie. Bovendien suggereerden enkele studies dat SGA een bijkomend voordeel opleveren voor de negatieve symptomen en de cognitieve tekorten. Over de klinische significantie van deze heil-

zame effecten (de omvang ervan) bestaat echter nog geen consensus;

5. sommige bijwerkingen kunnen ernstiger zijn of zelfs het leven van de patiënt in gevaar brengen of permanente schade aanrichten (bijvoorbeeld agranulocytose, *torsades de pointes*, maligne neuroleptisch syndroom (MNS), diabetische acidoketose).

Omdat er tal van verschillende AP bestaan, moet de psychiater op de hoogte zijn van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen die de keuze van de AP en de voorschrijfmogelijkheden kunnen beïnvloeden (143). De keuze van het AP hangt af van verschillende elementen, eerst en vooral van het efficiëntie- en veiligheidsprofiel. Behalve aan het receptorprofiel, moeten we farmacologisch ook denken aan de galenische vorm (oraal of injecteerbaar).

5.1. Rationeel voorschrift volgens de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen

De respons op geneesmiddelen verschilt van de ene persoon tot de andere, zowel farmacologisch (efficiëntie) als toxicologisch (bijwerkingen). Een strategie die efficiënt is bij de ene patiënt, kan geen resultaat opleveren, of niet worden verdragen, bij een andere patiënt. Deze heterogeniteit in de respons op de behandeling is verbonden aan verschillende factoren. Eerst en vooral zijn de diepe oorzaken van schizofrenie nog onbekend. Het is dus vooral de symptomatologie, en niet de biomarkers of een genotype, die het voorschrijfgedrag van de clinicus oriënteert (144). Bovendien zien we ook een inter-individuele variabiliteit op farmacokinetisch vlak (absorptie, verdeling, metabolisme, verwijdering), vooral verbonden aan de genetica, die de verschillen in respons en effecten verklaart.

Daarnaast staan de clinici nog voor een andere uitdaging: de posologieën die de farmaceutische bedrijven aanbevelen in de bijsluiters, zijn gemiddelden die gebaseerd zijn op de resultaten van klinische studies (143). Ze kunnen dus hoger of lager zijn dan de dosissen die gewoonlijk worden voorgeschreven in de klinische praktijk (145). De patiënten die in deze studies werden opgenomen, zijn ook vaak niet representatief voor de patiënten die de clinici moeten behandelen (143, 144). Behoudens specificatie zijn het patiënten die één of meerdere episodes hebben doorgemaakt en dus variabele posologieën nodig hebben. Gewoonlijk moet de dosis

Tabel 4: Aanbevolen dosissen van AP bij de onderhoudsbehandeling na een eerste of na meerdere episodes (145, 147-149).

SGA	Patiënten met een eerste episode (mg/dag)	Patiënten met meerdere episodes (mg/dag)
Amisulpride	200	400-800
Aripiprazole	5-15	15-30
Clozapine	100-500	200-900
Olanzapine	5-10	10-20
Quetiapine	200-800	400-800
Risperidone	2-4	3-6
Paliperidone	3-6	6-12

na elke episode worden verhoogd, behalve als het recidief te wijten is aan niet-therapietrouw. In dat geval moet opnieuw de dosis worden voorgeschreven die eerder al tot remissie heeft geleid (146). **Tabel 4** geeft de aanbevolen dosissen voor orale AP bij de onderhoudsbehandeling na een eerste of na meerdere episodes.

Omwille van de voornoemde redenen, moet de antipsychotische behandeling dus worden aangepast aan elke patiënt. Om een optimale behandeling te garanderen, moet de clinicus dus een goede algemene kennis hebben van de farmacologie van de AP. Hij moet op de hoogte zijn van de farmacokinetische (effect van het organisme op het geneesmiddel) en van de farmacodynamische (effect van het geneesmiddel op het organisme) verschillen die de keuze van de AP, de voorschrijfmodaliteiten en de opvolging van de behandeling kunnen beïnvloeden. In de farmacokinetica van een geneesmiddel onderscheiden we schematisch gezien 3 etappes: de absorptie van het geneesmiddel (tijd tot de piekplasmaconcentratie), de verspreiding of verdeling van de medicatie in het organisme (biobeschikbaarheid, binding aan de plasmaproteïnen) en het metabolisme (enzymatisch systeem) en verwijdering (halfwaardetijd) van het geneesmiddel uit het organisme. Het fundamentele element van het enzymatisch systeem is het cytochroom P450 dat tal van iso-enzymen bevat (de belangrijkste isoformen van het cytochroom P450 die betrokken zijn bij het metabolisme van de AP zijn CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19). Het farmacodynamische aspect betreft de affiniteit van het geneesmiddel voor zijn receptoren (144, 150).

De inwerking van de AP op de receptoren van de neurotransmitters verklaart het merendeel van de voordelen en risico's en is dus een belangrijke pijler van onze therapeutische aanpak. Hoewel alle AP, zowel de NL als de SGA, inwerken op de dopaminerge receptor D2, lijkt de klinische efficiëntie van SGA voort te vloeien uit een complexere activiteit op de receptoren van de neurotransmitters, en met name uit een doorgaans meer uitgesproken activiteit op de serotoninerge receptor type 2 (5-HT₂). Bovendien bepaalt het profiel van de receptoren en affiniteiten, met name de agonistische, antagonistische of gedeeltelijk agonistische aard van een stof, ook de bijwerkingen (**Tabel 5**), de modaliteiten voor de dosisaanpassing, de bijwerkingen tijdens de overgangperiode (**Tabel 5**) en de efficiëntie van de therapeutische associaties (151).

Vooral de activiteit van de AP op de receptoren van de neurotransmitters zou bepalend zijn voor het klinische voordeel en voor de risico's die ermee worden geassocieerd. Met een goede kennis van het werkingsprofiel van elk SGA, kan men een geneesmiddel voorschrijven dat optimaal is aangepast aan de symptomatologie of de bijzondere evolutie van elke patiënt.

Het verband tussen de activiteit ter hoogte van de receptoren en de beheersing van de symptomen evalueren, is dus een noodzakelijke etappe om de behandeling van de patiënt te optimaliseren. **Tabel 6** toont hoe elk SGA een bijzonder profiel voor de binding aan de hersenreceptoren vertoont dat de psychofarmacologische eigenschappen van het geneesmiddel bepaalt. Om de affiniteit van de AP ten aanzien van een bepaald type receptoren te bepalen, wordt doorgaans de inhibitieconstante of K_i geëvalueerd. De K_i is de concentratie die een AP moet bereiken om 50% van de te onderzoeken receptoren (bv. de D2-receptoren) te beslaan. Hoe groter de affiniteit van een geneesmiddel voor de receptoren, hoe lager de K_i (144).

De affiniteit van AP voor de postsynaptische D2-receptoren in de mesolimbische baan, zou rechtstreeks verbonden zijn aan hun antipsychotische activiteit. Het antagonisme van de postsynaptische D2-receptoren (respectievelijk in de nigrostriatale en de tubero-infundibulaire baan) is echter ook verantwoordelijk voor de neurologische bijwerkingen en de verhoging van de prolactineconcentratie. Een partiële postsynaptische dopaminerge D2-agonist, zoals aripiprazole, heeft een dubbel effect. Bij verminderde dopaminerge activiteit functioneert hij als een matig werkende agonist, met een therapeutisch effect op de negatieve symptomen, en voorkomt hij de ontwikkeling van een extrapyramidale symptomatologie. Bij hoge dopaminerge activiteit, functioneert hij als antagonist en remt hij de hyperactiviteit van het dopaminerge systeem. Met uitzondering van amisulpride, zijn alle SGA krachtige antagonistische van de postsynaptische serotoninerge 5-HT_{2A}-receptoren. Het antagonisme van deze receptoren wordt beschouwd als een belangrijke factor om de kleinere kans op extrapyramidale symptomen en het therapeutische effect op de negatieve en depressieve symptomen te verklaren. De selectieve en krachtige 5HT_{1A}-agonisten hebben angst- en depressiewerende eigenschappen en verbeteren de cogni-

tieve vermogens bij schizofrenie. Sommige SGA hebben door hun antihistaminewerking verdovende eigenschappen die soms nuttig zijn bij geagiteerde patiënten. De middelen met de sterkste antipsychotische werking verdoven echter het minst, en omgekeerd (145).

Startdosis en dosisaanpassing

De startdosis van een antipsychoticum hangt eerst en vooral af van de diagnose en de ernst van de ziekte. Men moet echter ook rekening houden met andere factoren, namelijk de respons op eerdere behandelingen, het gebruik van andere geneesmiddelen en eventuele antecedenten van geneesmiddelenintolerantie. Bij ernstige psychotische symptomen is doorgaans een hogere startdosis aangewezen die, wanneer nodig, sneller wordt verhoogd. Als men echter meteen de hoogste dosis krijgt toegediend, neemt het risico van intolerantie, en dus van niet-therapietrouw, toe. Het gevolg is dat een patiënt een behandeling opgeeft die nochtans efficiënt zou zijn als de dosis iets langzamer zou zijn aangepast (145).

In het begin van de behandeling kan men een zekere sedatie nastreven waarvoor men een hogere startdosis moet toedienen. Tijdens de onderhoudsperiode houdt een te hoge dosis een verdooving in stand die een negatieve impact kan hebben op de levenskwaliteit van de patiënt, en dus een obstakel vormt voor een goede resocialisatie. Zodra een bevredigend klinisch effect is bereikt, dient men de dosis geleidelijk aan af te bouwen om elke overdosering te vermijden. Deze zou immers pijnlijke bijwerkingen kunnen veroorzaken waardoor de patiënt zijn behandeling voortijdig zou stopzetten. Een dosisverlaging kan echter ook de antipsychotische werking van het geneesmiddel verminderen, waardoor de patiënt kans maakt om te hervallen. Om die reden moet men de onderhoudsbehandeling heel zorgvuldig aanpassen en de patiënt betrekken bij het zoeken naar de efficiënte minimumdosis (145).

De dosisverlaging van een antipsychoticum hangt af van verschillende variabelen, waaronder de halfwaardetijd en de verdraagbaarheid van de stof, de ernst van de aandoening en het feit of de patiënt al dan niet gehospitaliseerd is. De halfwaardetijd bepaalt enerzijds het aantal innames per dag en anderzijds de tijd die nodig is om de evenwichtige concentraties te bereiken (doorgaans na 5 halfwaardetijden) (144). Bij een AP met een lange halfwaardetijd (bv. aripiprazole), leidt een te snelle dosisverhoging tot de inname van te hoge

Tabel 5: Overzicht van de bijwerkingen die voortvloeien uit de blokkering van de receptoren en bijwerkingen resulterend uit de terugtrekking (144).

Receptoren	Blokkeringseffecten	Mogelijke effecten bij de stopzetting
D2	Antipsychoticum (vermindering van de positieve symptomen) Antimanisch Antiagressie Extrapiramidale symptomen (EPS) Laattijdige dyskinesie Akathisie Hyperprolactinemie Seksuele disfunctie	Psychose, manie Agitatie Akathisie Dyskinesie
$\alpha 1$	Cardiovasculaire problemen (orthostatische hypotensie, tachycardie) Seksuele stoornissen Sedatieve bijwerkingen Onverschilligheid/antiagitatie Duizeligheid Flauwvallen	Tachycardie Hypertensie
$\alpha 2$	Antidepressivum Verhoogde waakzaamheid Hypertensie	Hypotensie
H1	Angstremmer Verdoving, slaperigheid Gewichtstoename Anti-EPS/akathisie Globale depressie van het centraal zenuwstelsel	Angst Agitatie Slapeloosheid Motorische onrust EPS/akathisie
M1 (centraal)	Versterking van de cognitieve, hoofdzakelijk amnestische, stoornissen Verhoogde kans op verwardheid en delirium Anti-EPS/akathisie, maar waarschijnlijke toename van de kans op dyskinesie	Agitatie Verwardheid Psychose Angst Slapeloosheid Sialorroe EPS/akathisie
M2-4 (perifeer)	Gezichtsstoornis Droge mond Constipatie Urineretentie Glaucoomproblemen Seksuele stoornissen, bijv. retrograde ejaculatie Tachycardie Hypertensie	Diarree Transpiratie Misselijkheid Braken Bradycardie Hypotensie Flauwvallen
5-HT1A (partieel agonisme)	Angstremmer Antidepressivum Anti-EPS/akathisie	Angst EPS/akathisie
5-HT2A	Positief effect op de negatieve symptomen Positief effect op de depressieve symptomen Positief effect op de cognitieve symptomen Positief effect op de agressieve/dwangmatige symptomen Positief effect op de slaapkwaliteit Aanzienlijke vermindering van het EPS-risico Antipsychoticum?	EPS/akathisie Psychose?
5-HT2C	Gewichtstoename Verhoogde eetlust	Verminderde eetlust (?)

dosissen, met alle bijwerkingen van dien. AP met een veel kortere halfwaardetijd, zoals quetiapine, zullen veel sneller de evenwichtige plasmaconcentraties bereiken. Bij deze AP kan men de dosis dus sneller verhogen (144). De halfwaardetijden van de belangrijkste SGA worden gegeven in **Tabel 6**. De halfwaardetijd blijkt aanzienlijk te variëren naargelang het middel. Sommige klinici vrezen dat een AP met een langere halfwaardetijd minder efficiënt is in het begin van de behandeling. Toch bestaat er echter geen verband tussen de halfwaardetijd en de efficiëntie en blijven de klinische voordelen niet noodzakelijk langer uit. Bovendien is er niets dat zegt dat de therapeutische dosis voor een bepaalde patiënt geen lage dosis kan zijn. De langere halfwaardetijd biedt overigens ook een voordeel: als de patiënt een dosis vergeet, zijn de symptomen vaak minder intens en zijn toestand vaak minder gedestabiliseerd. Vergeet de patiënt daarentegen één of twee dosissen van een antipsychoticum met een korte halfwaardetijd, dan kunnen de symptomen verergeren (143).

Verandering van behandeling (switching)

Voor de behandeling van de acute fase kiest men best het geneesmiddel dat men ook zal voorschrijven op lange termijn. Elke poging om de medicatie te veranderen houdt voor de patiënt immers altijd een destabilisatie risico in. Toch is het soms aangewezen om van behandeling te veranderen, bijvoorbeeld wanneer er bijwerkingen optreden zoals tardieve dyskinesie, aanhoudende gewichtstoename, metabole bijwerkingen of seksuele disfunctie. Deze effecten wegen vaak zwaar op de levenskwaliteit van de patiënt, die geneigd kan zijn de behandeling te onderbreken.

De overschakeling van het ene AP op het andere is een delicate operatie (144). De clinicus moet eerst de ernst van de ziekte, de aanwezigheid van concomitante aandoeningen, het gebruik van andere geneesmiddelen en de farmacodynamische (receptologie) en farmacokinetische eigenschappen (halfwaardetijd) van de beide geneesmiddelen bepalen. Bij de overschakeling van het ene AP op het andere, moet bijzondere aandacht worden besteed aan de verschillen in affiniteit voor de D2-, de alfa-adrenergische ($\alpha 1$), de muscarine- (M1) en de histaminerge (H1) receptoren. Om een mogelijke *rebound* van de symptomen te vermijden als een AP wordt vervangen door een geneesmiddel met een andere affiniteit voor de receptoren en een andere halfwaardetijd, wordt aanbevolen om de dosis van het eerste antipsycho-

ticum geleidelijk aan af te bouwen en het tweede te starten aan een minimumdosis.

Om een mogelijke rebound van de symptomen te vermijden als een AP wordt vervangen door een geneesmiddel met een andere affiniteit voor de receptoren en een andere halfwaardetijd, wordt aanbevolen om de dosis van het eerste antipsychoticum geleidelijk aan af te bouwen en het tweede te starten aan een minimumdosis. Hoe meer het farmacodynamisch en farmacokinetisch profiel van het tweede geneesmiddel verschilt van dat van het eerste, hoe trager men de overschakeling moet doorvoeren.

De overschakeling op een D2-antagonist met een grotere affiniteit voor de dopaminerge receptoren dan de vorige D2-antagonist, kan dyskinesie veroorzaken. Het optreden van deze symptomen hangt ook af van de snelheid van de overschakeling (144). Soms treden de dyskinetische symptomen op in de dagen na het begin van de overschakeling. In dat geval kan het nodig zijn om 1) de dosis van het geneesmiddel met de grootste affiniteit te verlagen, 2) de dosisverhoging van de medicatie met de grootste affiniteit te vertragen, 3) de overschakeling van het ene geneesmiddel op het andere te vertragen (de dosis van het geneesmiddel met de kleinere affiniteit langzamer afbouwen). Omgekeerd kan de overschakeling van een D2-antagonist met een grote affiniteit op een D2-antagonist met een kleinere affiniteit de psychotische symptomen aanwakkeren (143).

De beste manier om te veranderen van AP, varieert van patiënt tot patiënt. Vaak is kruistitratie een goede oplossing. De patiënt begint het nieuwe geneesmiddel te gebruiken, maar zet zijn huidige behandeling voort zonder de dosis te veranderen. Zodra de dosis van het nieuwe geneesmiddel een therapeutisch niveau heeft bereikt, wordt de dosis van het eerste geneesmiddel geleidelijk aan afgebouwd. Als er symptomen optreden, bouwt men de dosis van de voorgaande medicatie niet verder af maar verhoogt men nog wel de dosis van het nieuwe geneesmiddel. Als de symptomen opnieuw zijn gestabiliseerd, kan men de dosis van het eerste geneesmiddel opnieuw verlagen. Bijwerkingen worden behandeld naarmate ze zich voordoen tijdens dit overschakelingsproces. Hoewel er dus tijdelijk twee geneesmiddelen met elkaar worden gecombineerd, is dit gerechtvaardigd om de bijwerkingen te verminderen en de kans op rebound van de symptomen te verkleinen als de eerste behandeling wordt stopgezet (152). Deze gelijktijdige toediening van twee AP kan echter ook een risico inhouden. Het is namelijk zeer belangrijk dat de patiënt niet 'komt vast te zitten' in de kruistitratie (*getting trapped in crosstirration*) (152, 153). Tijdens de switch kunnen de symptomen immers tijdelijk verbeteren, waardoor de clinicus kan beslissen om de beide geneesmiddelen te blijven toedienen in plaats van de 'switch' te voltooien. Omdat de verbetering echter tijdelijk is, is dit soort polymedicatie niet gerechtvaardigd (152).

De tijd die nodig is om van de ene behandeling over te schakelen op de andere, hangt af van de halfwaardetijd van de twee geneesmiddelen en van de tolerantie van de patiënt ten aanzien van de afkickverschijnselen. De overschakeling kan in enkele weken gebeuren bij geneesmiddelen met een vrij korte halfwaardetijd, maar kan ook 6 tot 8 weken in beslag nemen als het eerste geneesmiddel een lange halfwaardetijd heeft, zoals aripiprazole (143).

Antipsychotische polymedicatie

Hoewel antipsychotische polymedicatie (het gelijktijdige gebruik van verschillende antipsychotica) eerder regel is dan uitzondering, blijkt de wetenschappelijke literatuur de subjectieve klinische indruk dat deze strategie gunstig is voor de prognose niet te bevestigen (154). In het algemeen, en volgens de huidige aanbevelingen, moet de combinatie van AP worden voorbehouden voor patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op monotherapeutische behandelingen met verschillende SGA, waaronder clozapine, en NL (52, 145, 152, 155, 156).

5.2. Onvoorspelbare respons op de antipsychotische behandeling

De introductie van AP heeft de evolutieve prognose van schizofrenie aanzienlijk veranderd. Toch reageert tussen 24% en 100% van de personen met refractaire schizofrenie niet adequaat op de antipsychotische behandeling (157). Dit gebrek aan therapeutisch effect ziet men al bij patiënten die een eerste episode

Tabel 6: Affiniteit van de receptoren en halfwaardetijd van de verschillende SGA en HAL (144).

Receptor	AMI	ARI	ASE	CLO	OLA	PALI	QUE	RIS	SER	HAL
D2	1,3	0,66	8,9	210	20	2,8	770	3,77	2,7	2,6
5-HT1A	> 10.000	5,5	8,6	160	610	480	300	190	2.200	1.800
5-HT2A	2.000	8,7	10,15	2,59	1,5	1,2	31	0,15	0,14	61
5-HT2C	> 10.000	22	10,46	4,8	4,1	48	3.500	32	6,0	4.700
α1	7.100	26	8,9	6,8	44	10	8,1	2,7	3,9	17
α2	1.600	74	9,5	158	280	80	80	8	190	600
H1	> 10.000	30	9,0	3,1	0,08	3,4	19	5,2	440	260
M1	N/A	6.780	5,09	1,4	2,5	> 10.000	120	> 10.000	5.000	> 10.000
M2	N/A	3.510	4,5	204	622	> 10.000	630	> 10.000	N/A	> 10.000
M3	N/A	4.680	4,67	109	126	> 10.000	1.320	> 10.000	2.692	> 10.000
M4	N/A	1.520	5,09	27	350	> 10.000	660	> 10.000	N/A	> 10.000
Half-waarde-tijd (uren)	12	50-72	23	12	30	21-30	7	3	53-102	3-6 po 10-20 im

AMI = Amisulpride; ARI = Aripiprazole; ASE = Asenapine; CLO = Clozapine; HAL = Haloperidol; OLA = Olanzapine; PALI = Paliperidone; QUE = Quetiapine; RIS = Risperidone; SER = Sertindole.

Tabel 7: Gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblindstudies die de efficiëntie van olanzapinepamoaat, risperidone met verlengde afgifte en paliperidonpalmitaat evalueerden bij schizofreniepatiënten (195-208).

Referentie	Antipsychoticum met verlengde afgifte	Duur (weken)	Aantal patiënten	Behandeling	Belangrijkste resultaten
Witte et al. (2012)	OLZ	8	404 gestabiliseerde schizofrenie-patiënten	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Verbetering van het functioneren binnen 8 weken na de start van de behandeling
McDonnell et al. (2011)	OLZ	190	909 schizofrenie-patiënten en 22 schizo-affectieve patiënten	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	De gemiddelde CGI-S-scores bleven stabiel tijdens de studie
Kozma et al. (2011)	PALI	variabel	323 gestabiliseerde schizofrenie-patiënten	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Vermindering van het aantal hospitalisaties bij patiënten onder PALI
Sliwa et al. (2011)	PALI	13	216 schizofrenie-patiënten	PLC PALI 25mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Vermindering van de klinische symptomen en verbetering van het functioneren in de groepen 100 en 150mg eq
Hough et al. (2010)	PALI	variabel	410 gestabiliseerde schizofrenie-patiënten	PLC PALI 25mg eq PALI 50mg eq PALI 100mg eq	De patiënten onder PALI hadden significant minder recidieven dan de patiënten van de PLC-groep. Bij patiënten onder PALI was de tijd vóór recidief aanzienlijk langer dan bij patiënten onder PLC.
Kane et al. (2010)	OLZ	24	1065 gestabiliseerde schizofrenie-patiënten	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Bij patiënten onder een lage dosis was de tijd vóór recidief aanzienlijk langer dan bij de patiënten onder een hoge dosis. De levenskwaliteit was beter.
Pandina et al. (2010)	PALI	13	652 schizofrenie-patiënten	PLC PALI 25mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	In elke behandelingsgroep werd een statistisch significante verbetering van de totale PANSS-score waargenomen in vergelijking met PLC. Een statistisch significante verbetering van de CGI-S-score werd enkel waargenomen in de groepen 100 en 150mg eq.
Nasrallah et al. (2010)	PALI	13	518 schizofrenie-patiënten	PLC PALI 25mg eq PALI 50mg eq PALI 100mg eq	In elke groep werd een statistisch significante verbetering van de totale PANSS-score en van de CGI-S-score waargenomen in vergelijking met PLC.
Kramer et al. (2010)	PALI	9	197 schizofrenie-patiënten	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq	In de groepen 50 en 100mg eq. werd een statistisch significante verbetering van de totale PANSS-score en van de CGI-S-score waargenomen
Gopal et al. (2010)	PALI	13	388 patiënten met acute schizofrenie	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Een statistisch significante verbetering van de totale PANSS-score en van de CGI-S-score werd enkel waargenomen in de groep 100mg eq. Een significant verschil in de evolutie van de PSP-score werd niet waargenomen tussen de groepen PALI 50 en 100mg eq en PLC.
Lauriello et al. (2008)	OLZ	8	404 patiënten met acute schizofrenie	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	In alle groepen waren de PANSS- en de CGI-S-scores in de loop der tijd verbeterd. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant
Lauriello et al. (2005)	RIS	12	214 ambulante en gehospitaliseerde schizofrenie-patiënten.	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Een klinische verbetering met een daling van de totale PANSS-score groter of gelijk aan 20% ten opzichte van de oorspronkelijke score werd vastgesteld bij de helft van de patiënten (vs. 27% in de groep PLC) na 12 weken behandeling met RIS
Nasrallah et al. (2004)	RIS	12	369 ambulante en gehospitaliseerde schizofrenie-patiënten.	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Na 12 weken waren in alle RIS-groepen de scores voor de levenskwaliteit, geëvalueerd met behulp van de SF-36 vragenlijst, gecorrigeerd om statistisch vergelijkbaar te worden met de scores bij de Amerikaanse algemene bevolking. Bij de patiënten van de PLC-groep daarentegen werd voor zeven van de acht items een verslechtering genoteerd
Kane et al. (2003)	RIS	12	400 ambulante of gehospitaliseerde niet-gestabiliseerde schizofrenie-patiënten	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Grotere efficiëntie (gemeten met de totale PANSS-score) van RIS in vergelijking met PLC in de verschillende groepen van de actieve behandeling. In de groepen 25 en 50mg RIS, werd aan het einde van de studie een klinische verbetering (verlaging van de totale PANSS-score groter of gelijk aan 20% ten opzichte van de oorspronkelijke score) waargenomen bij respectievelijk 47% en 48% van de patiënten

CGI-S: Clinical Global Impression-Severity scale; OLZ: olanzapinepamoaat; PALI: paliperidonpalmitaat; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLC: placebo; PSP: Personal and Social Performance; RIS: risperidone met verlengde afgifte; SF-36: Medical Outcomes Study Short Form 36-item Questionnaire.

doormaken. Volgens een recente review schommelt de responsgraad voor patiënten in een eerste episode tussen 10 en 60% (158). Lieberman et al. (159) bijvoorbeeld toonden aan dat bij 17% van de patiënten die een eerste episode doormaken zelfs geen verbetering optreedt na langdurige toediening van hooggedoseerde NL. De chronische psychotische symptomatologie en de psychotische recidieven blijken resistenter te zijn tegen de antipsychotische behandeling: men verwacht dat bij 50% van de patiënten de respons suboptimaal is en dat er residuele symptomen en functionele tekorten blijven bestaan (160, 161).

Tussen 24 en 100% van de chronische psychotische patiënten reageert niet op de antipsychotische behandelingen (157) en bij ongeveer 50% van hen blijven er residuele symptomen van schizofrenie bestaan (160, 161). Voor patiënten met een eerste episode schommelt de responsgraad tussen 10 en 60% (158).

Tal van gegevens weerleggen op overtuigende wijze de opvatting van het 'laat-tijdig' optreden van het antipsychotische effect en wijzen eerder op een 'vroegtijdig' effect (162-166). Agid et al. (165, 166) verzamelden gegevens over AP uit 42 studies (n = 7450) waaruit blijkt dat het effect al optreedt vanaf de eerste dag, dat het effect van de sedatie van het gedrag kan worden onderscheiden van het specifieke effect van de AP en dat dit wordt vastgesteld met zowel orale als parenterale preparaten en zowel met NL als met SGA. Tijdens de eerste twee weken is de verbetering ($p < 0,01$) ook veel groter dan in elke andere tweewekelijkse periode daarna. De verbetering is ook meer uitgesproken gedurende de eerste maand dan in de rest van het jaar waarin de patiënt wordt opgevolgd.

Hoewel het antipsychotische effect snel optreedt, varieert de respons op de AP sterk van patiënt tot patiënt, zowel op het vlak van efficiëntie als op het vlak van bijwerkingen. Levine en Leucht (167) trachtten de verschillen in respons op de antipsychotische behandeling tussen schizofreniepatiënten te beschrijven. Deze responsverschillen, die moeilijk te voorzien zijn, zetten een rem op het correcte gebruik van het geneesmiddel en veroorzaken medicamenteuze ongevallen waarvan de frequentie en de kost een probleem vormen voor de volksgezondheid. Wat de prognose-indicatoren betreft, kan men stellen dat de ziekte des te gunstiger evolueert als de patiënt in de eerste weken goed reageert op de

behandeling. Volgens heel wat clinici draagt de tijd die er nodig is om een volledige therapeutische respons te verkrijgen 4 tot 8 weken (168, 169). Behalve wanneer de symptomen van de patiënt verergeren, lijkt het dus aanbevolen om de antipsychotische behandeling niet te onderbreken als er vóór deze periode van behandeling met een efficiënte dosis geen verbetering optreedt. Toch toonden verschillende studies (168-179) aan dat een vroegere verbetering, vooral in de eerste 2 weken (of 4 weken in geval van ernstige psychotische stoornissen) (180) van de antipsychotische behandeling, al voorspellend is voor een gunstige respons op de verdere behandeling. Kinon et al. (168) toonden aan dat, in de meeste gevallen (84%), het uitblijven van een vroege respons (verlaging van de totale PANSS-score met $\geq 20\%$) na 2 weken van antipsychotische behandeling volstaat om te besluiten dat de behandeling na 3 maanden nog niet zal aanslaan. Hoewel de gemiddelde totale scores op de PANSS-schaal in elke behandelingsgroep (responders vs. niet-responders) na 6 tot 8 weken verlaagd en gestabiliseerd (= 'plateau-effect') waren (de totale gemiddelde PANSS-score was met respectievelijk 40 en 20 punten verlaagd na 12 weken), was bij de responders deze verlaging op elk ogenblik significant ($p < 0,001$) groter dan bij de niet-responders. Ascher-Svanum et al. (170) bevestigden dat een vroege verbetering (score ≤ 3 voor de 4 psychotische items van de PANSS-schaal: hallucinaties, desorganisatie, abnormale gedachten, achterdocht/achtervolgingswaan) in de eerste 2 weken van de behandeling voorspellend is voor een gunstige respons na 8 weken. De responders en niet-responders kunnen volgens deze auteurs worden geïdentificeerd met een waarschijnlijkheid van 71,8%.

Een snelle respons (2 weken) op antipsychotica is ook een voorspellende factor voor het latere succes van de behandeling. Hoe later de patiënt reageert op de behandeling, hoe ongunstiger de prognose: de remissie is minder duidelijk en blijft langer uit (181).

6. Keuze van een antipsychoticum: oraal of met verlengde afgifte?

6.1. Efficiëntie- en veiligheidsprofiel van de antipsychotica met verlengde afgifte

Momenteel zijn drie SGA beschikbaar

in een injecteerbare vorm met verlengde afgifte: injecteerbaar risperidone met verlengde afgifte (Risperdal Consta, 2002 in Europa), olanzapinepamoaat (ZypAdhera, 2010 in Europa) en paliperidonpalmitaat (Xeplion, 2011 in Europa) (182-184).

De injecteerbare vormen van AP met verlengde afgifte bieden het voordeel, vergeleken met de orale vormen, dat de serumconcentraties van het actieve bestanddeel minder schommelen en dat het geneesmiddel continu wordt afgegeven (185). Omdat er minder variaties zijn in de plasmaconcentratie, kan dit type producten de klinische respons en de klinische tolerantie verbeteren (186). Vergeleken met de depotformuleringen van NL, bieden AP met verlengde afgifte zowel de voordelen van een SGA vanwege hun verschillende veiligheidsprofiel als de voordelen van een langwerkende formulering.

De toediening van een langwerkende vorm stabiliseert de plasmaconcentraties van het actieve bestanddeel: de gelijkmatige serumconcentraties vermijden de effecten van de plasmapijkconcentratie en dus een deel van de bijwerkingen, maar ook de plotse daling van de concentraties als de dosis is uitgewerkt.

De voordelen van injecteerbare vormen van AP bij patiënten met schizofrenie (187, 188) of bipolaire stoornis (189), alsook bij patiënten met een eerste episode (184, 190, 191) of dubbele diagnose (112), werden aangetoond door tal van gecontroleerde (192) en naturalistische (193) studies. Het gebruik van deze vormen verminderde de recidieven, de frequentie en de duur van de hospitalisaties (194) en bood, vergeleken met de orale vormen, ook aangetoonde voordelen op het vlak van efficiëntie en tolerantie. De beschikbare gegevens over AP met verlengde afgifte blijven echter preliminair (voor risperidone met verlengde afgifte en paliperidonpalmitaat) of fragmentair (voor olanzapinepamoaat). **Tabel 7** geeft een overzicht van de resultaten van gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblindstudies die de efficiëntie van olanzapinepamoaat, risperidone met verlengde afgifte en paliperidonpalmitaat evalueerden bij schizofreniepatiënten. **Tabel 8** geeft de aanbevelingen van de WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) en het wetenschappelijke bewijsniveau geleverd door de literatuur over de efficiëntie van AP met verlengde afgifte bij de behandeling van schizofrenie weer (71).

AP met verlengde afgifte zijn een interessant therapeutisch alternatief voor de traditionele orale behandelingen. Verschillende studies toonden de superioriteit aan van AP met verlengde afgifte versus orale AP, met een vermindering van de bijwerkingen en een verlaging van de recidiefrequentie.

De verwachte voordelen, namelijk de verlaging van de recidief- en hospitalisatiepercentages, werden echter niet altijd aangetroffen (209). Bovendien stelde een recente meta-analyse van 21 gecontroleerde gerandomiseerde studies (n = 5.176) vast dat de vormen met verlengde afgifte op het vlak van recidiefpreventie vergelijkbaar zijn met de orale vormen (210). Een adequate analyse van de studies die de efficiëntie van AP met verlengde afgifte vergeleken met de efficiëntie van de orale vormen, is echter enkel mogelijk als een aantal methodologische aspecten in aanmerking worden genomen. Hoewel uit de meta-analyse van Kishimoto et al. (210) bleek dat AP met verlengde afgifte, vergeleken met de orale formuleringen, het recidiefpercentage in de gerandomiseerde studies niet significant verlagen, leveren ze toch significante voordelen op in niet-gerandomiseerde observationele studies (211). Allereerst wordt de mogelijkheid om een dubbelblinde studie uit te voeren beperkt door het feit dat injecteerbare en orale vormen er heel verschillend uitzien. Om te kunnen deelnemen aan gerandomiseerde studies over AP met verlengde afgifte, moeten de patiënten bovendien hun *informed consent* geven. Hierdoor verkrijgt men een populatie die volledig verschilt van de populatie waarvoor de AP met verlengde afgifte zijn bestemd. Daarbij komt dat concomitante diagnoses van middelenmisbruik, waarbij therapietrouw een bijzonder frequent probleem is, vaak een uitsluitingscriterium vormen. De samenstelling van patiëntengroepen die deelnemen aan gerandomiseerde studies is zodoende doorgaans weinig representatief voor de klinische populaties waarvoor de AP met verlengde afgifte vaak zijn bestemd (212). Ten slotte vereist de experimentele context veelvuldige contacten met de medische teams, wat een grotere therapietrouw kan bevorderen bij patiënten die de orale vorm krijgen. Om die reden kunnen we dus vermoeden dat gerandomiseerde studies het verschil tussen de groepen onder de orale en de depotbehandeling doen vervagen en dus de voordelen van AP met verlengde afgifte om herval te voorkomen onderschatten.

Tabel 8: Aanbevelingen en wetenschappelijk bewijsniveau geleverd door de literatuur over de efficiëntie van AP met verlengde afgifte bij de behandeling van schizofrenie (71).

AP met verlengde afgifte	Wetenschappelijk bewijsniveau	Aanbeveling
Risperidone	A	1
Paliperidone	A	1
Olanzapine	(A)/B	(2)/3

A = sterk bewijs van efficiëntie, gebaseerd op gerandomiseerde studies, B = matig bewijs van efficiëntie, gebaseerd op gerandomiseerde studies met een matige baten-risicoverhouding; 1 = bewijsniveau A met een positieve baten-risicoverhouding; 2 = bewijsniveau A met een matige baten-risicoverhouding 3 = laag bewijsniveau, gebaseerd op gerandomiseerde studies.

6.2. Antipsychotica met verlengde afgifte: de voor- en nadelen

Antipsychotica met verlengde afgifte werden ontwikkeld om de tolerantie en therapietrouw te verbeteren. Vergeleken met de orale vormen, onderscheiden de AP met verlengde afgifte zich door de volgende voordelen:

- zekerheid van therapietrouw en toediening van het geneesmiddel. Het feit dat een dosis niet werd ingenomen kan makkelijk worden vastgesteld (omdat de patiënt dan niet op de afspraak komt), zodat kan worden ingegrepen voordat de schadelijke gevolgen zich voordoen,
- frequentie van toediening,
- farmacokinetische voordelen: stabiele en voorspelbare plasmaconcentraties en dus minder risico van toxiciteit op middellange en lange termijn,
- mogelijkheid om lagere dosissen voor te schrijven dan bij orale vormen,
- preventie van overdosering,
- minder recidieven en rehospitalisaties,
- vrijheid om de gebruikelijke geneesmiddelen niet in te nemen,
- grotere efficiëntie.

De behandeling met AP met verlengde afgifte houdt echter ook een aantal nadelen in:

- dosis moeilijk aan te passen als een snelle stopzetting van de behandeling gewenst is,
- lokale reacties op de injectieplaats,
- pijn ter hoogte van de injectieplaats,
- blijvende bijwerkingen als de behandeling moet worden stopgezet.

Volgens farmaco-economische studies vermindert het gebruik van injecteerbare vormen met verlengde afgifte de indirecte

kosten van de behandeling (bv. aantal en duur van de hospitalisaties) en vormt het dus een bron van besparing (213, 214). Injecteerbare vormen met verlengde afgifte zijn echter duur, en dat in een domein – de psychiatrie – waar de budgetten nog steeds beperkt zijn.

In de internationale aanbevelingen wordt rekening gehouden met het bestaan van AP met verlengde afgifte (Tabel 9) (215).

Toch werden deze injecteerbare vormen met verlengde afgifte minder vaak voorgeschreven dan hun voordelen zouden doen vermoeden (216). Ten eerste hadden ze in de jaren 1990 te lijden onder de verkoop van SGA. Die waren enkel verkrijgbaar in de orale vorm en werden ‘moderner’ en ‘minder stigmatiserend’ geacht (193). Bovendien stellen sommige psychiaters ze liever niet voor uit vrees dat hun patiënt deze galenische vorm zal weigeren (217, 218). Uit verschillende studies is echter gebleken dat heel wat patiënten juist de voorkeur geven aan AP met verlengde afgifte (219-225). De redenen die ze daarvoor opgeven zijn: het regelmatige contact met de verpleegkundigen (88%) (222), de betere efficiëntie van een intramusculaire injectie (vergeleken met tabletten: 82-62%) (220, 222), het feit dat er geen dosis kan worden overgeslagen (77-75%) (220,222), het grotere gebruiksgemak (67-52%) (221, 223), het weerzien van vrienden bij de afspraken in het centrum (63%) (226), het als positief aanvoelen door de patiënt om naar de plaats van toediening te moeten komen (60%) (226), het ‘aangename uitstapje’ (51%) (226) en de mindere bijwerkingen

Door de vooroordelen van de psychiaters over het gebruik van een injecteerbare vorm met verlengde afgifte, worden de patiënten vaak alle voordelen van een dergelijke behandeling ontzegd.

Tabel 9: Internationale aanbevelingen omtrent het gebruik van AP met verlengde afgifte (volgens 215).

Jaar	Aanbevelingen	Positionering AP met verlengde afgifte	Therapeutische doelstellingen	Referentie
2003	<i>Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (Expert Consensus Guidelines Series)</i>	Onderhoud of eerste episode (in de tweede lijn)	Tweede lijn; veelvuldig recidief; gebrekkige therapietrouw; ontkenning/ gebrekkig ziekte-inzicht; agressie/geweld/zelfmoordpoging; slechte sociale ondersteuning; wens van de patiënt	J. Clin.Psychiatry,64 (suppl.12), pp. 5-19
2004	American Psychiatry Association	Onderhoud	Minder recidieven, gebrekkige therapietrouw	Practice Guidelines
2005	Canadese consensus	2e of 3e etappe van de onderhoudsbehandeling	Betere therapietrouw als aflossing van de orale behandeling	Can. J. Psychiatry,vol. 50 (suppl.1).
2007	Texas Medication Algorithm Project	In elke etappe van de behandeling als de patiënt niet therapietrouw is	Vóór alles: continuïteit van de behandeling	J. Clin. Psychiatry,68 (11),pp.1751-1762.
2009	NICE	De rehabilitatie bevorderen	Wens van de patiënt, gebrekkige therapietrouw	National Institute of Clinical Excellence
2013	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Ten zeerste aanbevelen voor de onderhoudsbehandeling na de eerste of meerdere episodes	Recidief verlagen	World J Biol Psychiatry 2013; 14(1): 2-44.

(47%) (222). De arts zou dus niet zomaar mogen uitgaan van de idee dat de patiënt een injecteerbare vorm zou weigeren. De patiënten staan veel minder afkerig tegenover intramusculaire vormen dan vaak wordt gedacht door het medisch personeel.

7. Contextuele benaderingen

In de geestelijke gezondheidszorg werden modellen ontwikkeld waarin de behandelingen van toxicomanie bij patiënten met een dubbele diagnose werden opgenomen. Enkele daarvan zijn het *Assertive Community Team model* en het model van de *Motivational Interviewing*. Deze modellen delen vergelijkbare waarden zoals een empathische benadering, de coördinatie van de diensten, gesuperviseerde diensten, management van de casussen en inspanningen voor sociale bijstand (227, 228). Verschillende studies met als doel het gebruik van psychoactieve stoffen bij personen met ernstige mentale stoornissen te verminderen, gebruikten het motivationele gesprek (229-236), al dan niet in combinatie met CGT (237-239). Ze toonden aan dat deze interventiewijze een zeker voordeel biedt ten opzichte van de gewone behandeling of placebo (240). Een aangepaste versie van het motivationele gesprek wordt ook vaak gebruikt als inleiding op een andere behandeling om de therapietrouw te bevorderen (bij-

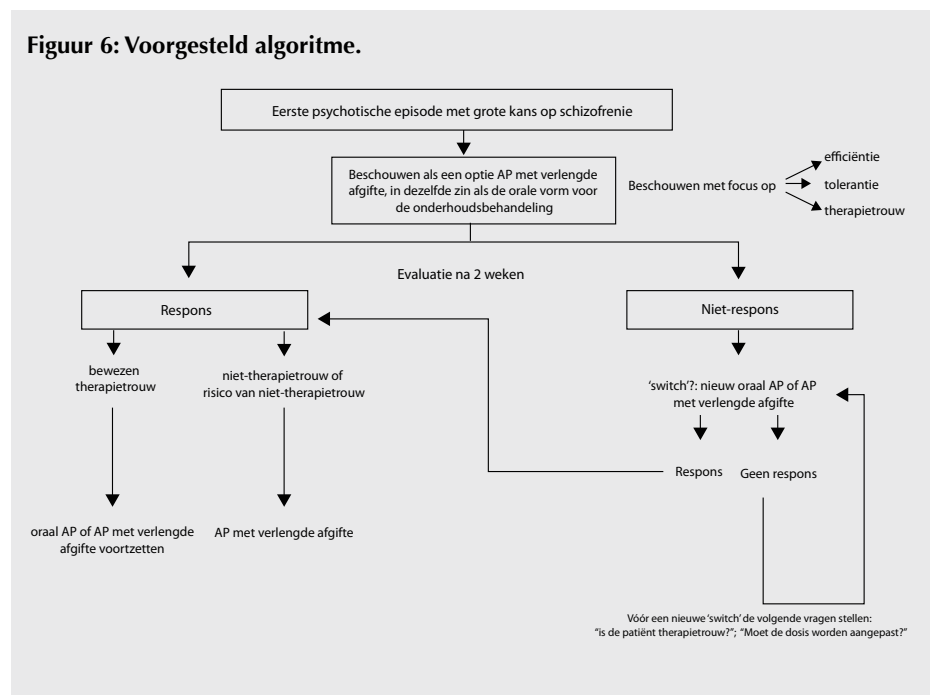
voorbeeld het LEAP⁴-model). Uit onderzoek (241-243) weten we dat de therapietrouw van een psychotische patiënt kan worden verbeterd dankzij technieken van het motivationele gesprek.

8. Conclusie: een nieuw paradigma?

De therapeutische behandeling van schizofreniepatiënten stelt zich, vooral in

het begin, tot doel om de acute episode te behandelen (of te voorkomen), maar ook om nieuwe recidieven te vermijden. Volgens de beschikbare gegevens wordt de aandoening immers chronisch op een kritiek punt. Dat gebeurt al heel vroeg in de evolutie van de psychose, meestal vóór de tweede behandelingsepisode. Het voorkomen van recidieven hangt grotendeels af van de therapietrouw van de patiënten, die met oraal toegediende AP vaak te wensen

Figuur 6: Voorgesteld algoritme.



overlaat. Het verdient dus de voorkeur om schizofreniepatiënten zo veel mogelijk een continue AP-behandeling met zo weinig mogelijk onderbrekingen te garanderen. Continuïteit van de behandeling is immers de hoeksteen om recidief te voorkomen. Daarom is het legitiem om het belang van AP met verlengde afgifte te beschouwen en erover te praten met jonge schizofreniepatiënten.

Exploratoir stelt de groep het algoritme voor dat wordt weergegeven op de voorgaande pagina (**Figuur 6**).

Nota's

- Score gelijk aan drie (laag) of minder voor elk van 8 volgende items op de PANSS-schaal gedurende minstens 6 maanden: delirium, wanen, hallucinaties, afgestompt affect, passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit, maniërisme en poses, ongewone gedachte-inhoud.
- De MPR (*Medication Possession Ratio*), die in verschillende studies wordt gebruikt, is een meetsysteem voor het geneesmiddelengebruik waarbij de therapietrouw wordt beoordeeld. De MPR is de uitdrukking in % van:
de dagelijkse dosissen AP die door de apotheker worden verstrekt aan de patiënt
- # de dagelijkse dosissen AP die nodig zijn voor de ambulante continue behandeling van deze patiënt volgens het medisch voorschrift.
- De EQ-5D is een schaal voor de Europese levenskwaliteit die in de jaren 1990 werd ontwikkeld door de *EuroQol Group*. Dit snelle en eenvoudige instrument bevat slechts vijf items die overeenstemmen met vijf dimensies: 'mobiliteit', 'belangstelling voor de eigen gezondheid', 'dagelijkse activiteiten', 'pijn en ongemak', 'angst' en 'depressie'.
- Listen, Empathy, Agree, Partnership*

Referenties

- Ryckmans V. La schizophrénie: la prévalence des rechutes et l'importance du traitement à long terme dans la prévention des rechutes. In: Peuskens J (red). N.O.T.I.S [schizophrénie]. La prévention des rechutes a de l'importance. Academia Press 2009.
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172(33):53-9.
- Zaytseva Y. Critical Period and Duration of Untreated Psychosis. CEPiP 2011, Issue1.v.3.3.indd 44.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14(4):429-47.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008016.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9831): 2063-71.
- Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(7):498-511.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):20-38.
- de Araújo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:173-80.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(6):1205-18.
- Thomas SP, Nandhra HS, Singh SP. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14(1).
- Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196(6):434-9.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):114-26.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):1-10.
- Bonham C, Abbott C. Are second generation antipsychotics a distinct class? *J Psychiatr Pract* 2008;14(4):225-231.
- Salimi K, Jarskog LF, Lieberman JA. Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs* 2009;23(10):837-55.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165(11):1420-31.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
- Masson A, De Nayer A, Dubois V, et al. Application de l'evidence based medicine (EBM) dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(9)(Suppl).
- Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res* 2001;48(2-3):335-42.
- Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(5):278-87.
- Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77(1):1-9.
- Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull* 2006;32(Suppl 1):S64-S80.
- Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry* 2011;65(3):162-74.
- Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40(1):9-24.
- Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(4):392-7.
- Coldwell CM, Bender WS. The effectiveness of assertive community treatment for homeless populations with severe mental illness: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):393-9.
- Bond GR, McGrew JH, Fekete DM. Assertive outreach for frequent users of psychiatric hospitals: a meta-analysis. *J Ment Health Adm* 1995;22(1):4-16.
- Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv* 2000;51(11):1410-21.
- Puente. Remissie: een haalbaar streefdoel. Brochure.
- Maillard C. Un «pont» vers la vie normale. «Puente» accompagne les schizophrènes vers la rémission. *Journal du médecin* 01.09.2006.
- Schrooten P. 'Puente' werpt een brug naar schizofrenen. *Huisarts van* 14.09.2006.
- Schrooten P. 'Puente' jette des ponts vers les schizophrènes. *Généraliste* de 14.09.2006.
- Van Loon H, Vandenbroele H, De Bruyne S, Glorieux M, Wybo A, Gillain B, Dubois V, Peukens J. Economic impact of the "Puente Project" on public health spending in Belgium.
- Van Loon H, Vandenbroele H, Dubois V, et al. Adherence of outpatients with schizophrenia and schizophrenic disorder using long-acting antipsychotics with supportive outreach: a matched case control study.
- Girón M, Fernández-Yañez A, Mañá-Alvarenga S, et al. Efficacy and effectiveness of individual family intervention on social and clinical functioning and family burden in severe schizophrenia: a 2-year randomized controlled study. *Psychol Med* 2010;40(1):73-84.
- Pharoah FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD000088.
- Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia—a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001;27(1):73-92.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32(5):763-82.
- Kurtz MM, Mueser KT. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(3):491-504.
- Tungpook P, Maayan N, Soares-Weiser K. Life skills programmes for chronic mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD000381.

45. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophr Bull* 1996;22(2):327-45.
46. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22(2):305-26.
47. Birchwood M, Macmillan F. Early intervention in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1993;27(3):374-8.
48. Edwards J, Harris MG, Bapat S. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48:s91-7.
49. Bartholomeusz CF, Allott K. Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:815315.
50. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241-7.
51. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1835-42.
52. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
53. Peeters E, Lowyck B, De Hert M, Torfs K, Peuskens J. Life chart data in first episode psychotic patients 10 years after hospital discharge.
54. Lieberman JA, Koren AR, Chakos M, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 9): 5-9.
55. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998; 24(1):75-85.
56. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, et al. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(1): 80-83.
57. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the SIRS (Schizophrenia International Research Society) Congress at Florence, Italy, April 10-14, 2010.
58. Dubois V, Peuskens J, Geerts P, Detraux J. Clinical outcomes of long-acting risperidone in recent versus long-term diagnosed Belgian schizophrenic patients: results from e-STAR (electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) and TIMORES (Trial for the Initiation and Maintenance Of Remission in Schizophrenia with risperidone). *Early intervention in Psychiatry* 2013;doi: 10.1111/eip.12017.
59. Chen EY, Hui CL, Lam MM, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4024.
60. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis. I: relapse rates after 1 year. *Am J Psychiatry* 1986;143:1155-8.
61. McCreadie RG, Wiles D, Grant S, et al. The Scottish first episode schizophrenia study: VII. two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:597-602.
62. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(1):70-3.
63. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986;148:120-7.
64. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2013;18(1):53-66.
65. Kane JM. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 14):27-30.
66. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989;15:1-46.
67. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, et al. A prospective study of the clinical outcome following treatment discontinuation after 2 years in first-episode schizophrenia. Poster presented at the ECNP 2009.
68. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):e541-7.
69. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):1-49.
70. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134(2-3):219-25.
71. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
72. National Institute for Health and Clinical Excellence. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
73. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620.
74. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(2):269-84.
75. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition. Informa Healthcare, London 2009.
76. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
77. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, et al. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Schizophrenia Treatment Algorithms 2008. <http://www.harding.edu/DrugInfo/PDF/TMAPAlgorithmForSchizophrenia.pdf>.
78. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
79. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
80. International Psychopharmacology Algorithm Project - Schizophrenia Algorithm, 2004. <http://www.ipap.org/schiz/>.
81. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 12): 2-97.
82. Organisation Mondiale de la Santé. La schizophrénie: étude multinationale: résumé de la phase d'évaluation initiale de l'étude pilote internationale sur la schizophrénie. *Cahiers de santé publique*, n°63, Genève, OMS 1977, 164.
83. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(10):826-36.
84. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, et al. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2004;70(2-3):187-94.
85. Buckley PF, Wirshing DA, Bhushan P, et al. Lack of insight in schizophrenia: impact on treatment adherence. *CNS Drugs* 2007;21(2):129-41.
86. Johnson S and Orrell M. Insight and psychosis: a social perspective. *Psychol Med* 1995;25(3):515-20.
87. Wilson WH, Ban TA, Guy W. Flexible system criteria in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1986;27(3):259-65.
88. Amador XF, David AS (Eds.). *Insight and psychosis*. Oxford University Press, Inc 1998.
89. Almeida OP, Levy R, Howard RJ, David AS. Insight and paranoid disorders in late life (late paraphrenia). *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:653-8.
90. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;27(1):37-44.
91. Kim Y, Sakamoto K, Kamo T, et al. Insight and clinical correlates in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1997;38(2):117-23.
92. Lysaker PH, Bell MD, Bryson GJ, Kaplan E. Insight and interpersonal function in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(7):432-36.
93. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(4):297-301.
94. Schwartz RC. Insight and illness in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1998;39(5):249-54.

95. Schwartz RC. Symptomatology and insight in schizophrenia. *Psychological Reports* 1998; 82:227-33.
96. Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Owens DG, Johnstone EC. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35(3):247-53.
97. Buckley PF, Hrouda DR, Friedman L, et al. Insight and its relationship to violent behavior in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1712-4.
98. Olsson M, Marcus SC, Wilk J, West JC. Awareness of illness and nonadherence to antipsychotic medications among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57(2):205-11.
99. Parellada M, Boada L, Fraguas D, et al. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Bull* 2011;37(1):38-51.
100. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2003.
101. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998;49(2):196-201.
102. Lam FYW, Velligan DI, DiCocco M, et al. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self-report. Poster presented at the 42nd Annual Meeting of NCEU (New Clinical Drug Evaluation Unit); June 10-13, Boca Raton, Florida 2002.
103. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892-909.
104. Floris M, Masson A, Delatte B, et al. Adhésion partielle au traitement, schizophrénie, et les antipsychotiques de seconde génération. *Neurone* 2005;10(3)(Suppl.).
105. Dubois V, Masson AM, De Nayer A, et al. La prise en charge post-hospitalière. *Neurone* 2009;14 (Edition Spéciale).
106. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12(3):216-26.
107. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55(8):886-91.
108. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40(8):630-9.
109. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
110. Carrà G, Johnson S, Bebbington P, et al. The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262(7):607-16.
111. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66(1):17-31.
112. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. *J Dual Diagn* 2012;8(1):50-61.
113. Koola MM, McMahon RP, Wehring HJ, et al. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 2012;46(8):987-93.
114. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(2):71-83.
115. Kendall T, Tyrer P, Whittington C, Taylor C; Guideline Development Group. Assessment and management of psychosis with coexisting substance misuse: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;342:d1351.
116. Wade D, Harrigan S, Edwards J, et al. Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 2006;189:229-34.
117. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(7):413-31.
118. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2008;193(5):357-63.
119. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, et al. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry* 1996;168(5):612-9.
120. Fazel S, Gulati G, Linsell L, et al. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000120.
121. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
122. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
123. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):611-22.
124. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS; EUFEST Steering Committee. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):147-56.
125. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164(7):1050-60.
126. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-9.
127. Carpenter WT Jr, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 1990;147(9):1138-48.
128. Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, et al. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. *BMJ* 1990;301(6756):837-42.
129. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(4):333-9.
130. Pietzcker A, Gaebel W, Köpcke W, et al. Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia: 2-year results of a German multicenter study. *J Psychiatr Res* 1993;27(4):321-39.
131. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):654-61.
132. Boonstra G, Burger H, Grobbee DE, Kahn RS. Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: results from an aborted randomised trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011;15(2):128-34.
133. Remington G, Seeman P, Feingold A, et al. "Extended" antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(8):1042-8.
134. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):205-18.
135. Alonso J, Croudace T, Brown J, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009;12(4):536-43.
136. Rais M, Cahn W, Schnack HG, et al. Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med* 2012;42(9):1847-56.
137. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens G, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):244-50.
138. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Hospitalised schizophrenic patients in Belgium, demographic and clinical data. *Schizophr Res* 2000;41(1):82.
139. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):128-37.
140. Lewis DA. Antipsychotic medications and brain volume: do we have cause for concern? *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):126-7.
141. Floris M, Detraux J, Geerts P. Neuroprotection, schizophrénie, et antipsychotiques: revue systématique de la littérature. *Acta Psychiatr Bel* 2010;110(2):8-21.
142. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.
143. McIntosh DM, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*, avril 2011, 11-22.
144. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12-21.
145. De Nayer A, Lotstra F. Troubles psychotiques. Dans:

- Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D (Eds.). *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press 2012.
146. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):79-104.
 147. Paquet V, Fossion P, Strul J. Recommandations pour le traitement à long terme de la schizophrénie. Dans: Peuskens J (Réd.). *N.O.T.I.S. Schizophrénie. La prévention des rechutes a de l'importance*. Academia Press Gent.
 148. De Nayer A, Masson A, Domken MA, et al. Prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques. *Neurone* 2013;18(3)(Suppl.).
 149. <http://www.fagg-afmps.be/fr/>, accès, 2013.
 150. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, et al. Comédication bij schizofrenie. *Neuron* 2008; 13(7) (Suppl).
 151. Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM. Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurotherapeutics* 2009;6(1):78-85.
 152. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications* (3rd Ed). Cambridge University Press 2008.
 153. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, et al. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(12):873-9.
 154. Floris M, Masson AM, De Nayer A, et al. La polymédication antipsychotique dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(4)(Suppl).
 155. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11(3):313-27.
 156. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):649-57.
 157. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):54-62.
 158. Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1017-22.
 159. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):369-76.
 160. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
 161. Harrow M, Sands JR, Silverstein ML, Goldberg JF. Course and outcome for schizophrenia versus other psychotic patients: a longitudinal study. *Schizophr Bull* 1997;23(2):287-303.
 162. Kapur S, Arenovich T, Agid O, et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):939-46.
 163. Leucht S, Busch R, Hamann J, et al. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1543-9.
 164. Small JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7):1017-23.
 165. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
 166. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
 167. Levine SZ, Leucht S. Elaboration on the early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: treatment response trajectories. *Biol Psychiatry* 2010;68(1):86-92.
 168. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
 169. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(5):e1-13.
 170. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
 171. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
 172. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):352-60.
 173. Chang YC, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):554-9.
 174. Leucht S, Shamsi SA, Busch R, Kissling W, Kane JM. Predicting antipsychotic drug response - replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):312-9.
 175. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2063-5.
 176. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(2):581-90.
 177. Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia: Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2009;24(8):501-6.
 178. Schreiner A, Hoeben D, Tessier C, et al. Predictors for high treatment response in acute patients with schizophrenia. Poster presented at the 2nd Schizophrenia International Research Society (SIRS) Conference, 10-14 April 2010, Florence Italy.
 179. Lin CH, Chou LS, Lin CH, et al. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1522-7.
 180. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al. Early and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(6):277-83.
 181. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, et al. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):183-8.
 182. Chue P, Chue J. A review of olanzapine pamoate. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(11):1661-70.
 183. [No authors listed]. Second-generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50(9):102-5.
 184. De Berardis D, Marini S, Carano A, et al. Efficacy and Safety of Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics: A Review. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(3):256-64.
 185. Spanarello S, La Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print].
 186. Park EJ, Amata S, Kim MS, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013. [Epub ahead of print]
 187. Cañas F, Möller HJ. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):683-97.
 188. Kirk Morton N, Zubek D. Adherence challenges and long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013;51(3):13-8.
 189. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):403-20.
 190. Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(7):624-30.
 191. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2013;7(3):247-54.
 192. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):83-92.
 193. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012;12:122.
 194. Offord S, Wong B, Mirski D, Baker RA, Lin J. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013;16(2):231-239.
 195. Witte MM, Casemg, Schuh KJ, Ascher-Svanum H. Effects of olanzapine long-acting injection on levels of functioning among acutely ill patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012;28(3):315-23.
 196. McDonnell DP, Andersen SW, Detke HC, et al. Long-term safety and tolerability of open-label olanzapine long-acting injection in the treatment of schizophrenia: 190-week interim results. *Clinical Medicine Insight: Psychiatry* 2011;3.
 197. Kozma CM, Slaton T, Dirani R, et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1603-11.
 198. Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphas L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone.

- Schizophr Res 2011;132(1):28-34.
199. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116(2-3):107-17.
 200. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167(2):181-9.
 201. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(3):235-44.
 202. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(10):2072-82.
 203. Kramer M, Litman R, Hough D, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(5):635-47.
 204. Gopal S, Hough DW, Xu H, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(5):247-56.
 205. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, et al. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):790-99.
 206. Lauriello J, McEvoy JP, Rodriguez S, et al. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;72(2-3):249-58.
 207. Nasrallah HA, Duchesne I, Mehnert A, et al. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):531-36.
 208. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1125-32.
 209. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364(9):842-51.
 210. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr Bull* 2013. [Epub ahead of print].
 211. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013.
 212. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, et al. [Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec]. *Can J Psychiatry* 2011;56(6):367-76.
 213. Edwards NC, Muser E, Doshi D, Fastenau J. The threshold rate of oral atypical anti-psychotic adherence at which paliperidone palmitate is cost saving. *J Med Econ* 2012;15(4):623-34.
 214. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res* 2012;134(2-3):187-94.
 215. Richard D, Remblier-Dejean C. Dossier. Antipsychotiques à libération prolongée. *Le moniteur hospitalier* n°230, 2010.
 216. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010;24(10):1473-82.
 217. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 2010;175(1-2):58-62.
 218. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(5):275-82.
 219. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:300-7.
 220. Jacobsson L, Odling H. Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes. *Lakartidningen* 1980;77(40):3522-6.
 221. Hoencamp E, Knegeting H, Kooy JJS, Van der Molen AEGM. Patient requests and attitude towards neuroleptics. *Nord J Psychiatry* 1995;49(Suppl 35):47-55.
 222. Pereira S, Pinto R. A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(6): 464-68.
 223. Wistedt B. How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? *Nord J Psychiatry* 1995;49(Suppl 35):41-6.
 224. Eastwood N, Pugh R. Long-term medication in depot clinics and patients' rights: an issue for assertive outreach. *Psychiatric Bull* 1997;21:273-5.
 225. Desai N. Switching from depot antipsychotics to risperidone: results of a study of chronic schizophrenia. *Advances in Therapy* 1999;16:78-88.
 226. Anderson D, Leadbetter A, Williams B. In defence of the depot clinic. The consumer's opinion. *Psychiatric Bull* 1989;13:177-9.
 227. Martino S, Carroll K, Kostas D, et al. Dual Diagnosis Motivational Interviewing: a modification of Motivational Interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. *J Subst Abuse Treat* 2002;23(4):297-308.
 228. Ziedonis DM, Trudeau K. Motivation to quit using substances among individuals with schizophrenia: implications for a motivation-based treatment model. *Schizophr Bull* 1997;23(2):229-38.
 229. Carey KB, Carey MP, Maisto SA, Purnine DM. The feasibility of enhancing psychiatric outpatients' readiness to change their substance use. *Psychiatr Serv* 2002;53(5):602-8.
 230. Martino S, Carroll KM, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Motivational interviewing with psychiatrically ill substance abusing patients. *Am J Addict* 2000 Winter;9(1):88-91.
 231. Steinberg ML, Ziedonis DM, Krejci JA, Brandon TH. Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(4):723-8.
 232. Graeber DA, Moyers TB, Griffith G, et al. A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Community Ment Health J* 2003;39(3):189-202.
 233. Kavanagh DJ, Young R, White A, et al. A brief motivational intervention for substance misuse in recent-onset psychosis. *Drug Alcohol Rev* 2004;23(2):151-5.
 234. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(10):630-5.
 235. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, et al. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—a review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012;27(1):9-18.
 236. Paillot C, Goetz R, Amador X. Double blind, randomized, controlled study of psychotherapy designed to improve motivation for change, insight into schizophrenia and adherence to medication.
 237. Baker A, Bucci S, Lewin TJ, et al. Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188(5):439-48.
 238. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1706-13.
 239. Bellack AS, Bennett ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(4):426-32.
 240. Smedslund G, Berg RC, Hammerström KT, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD008063.
 241. Gray R, Robson D, Bressington D. Medication management for people with a diagnosis of schizophrenia. *Nurs Times* 2002; 98(47): 38-40.
 242. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998;172:413-9.
 243. Kemp R, Hayward P, Applewhite G, Everitt B, David A. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312(7027):345-9.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

